

Artículo comentado: Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension

Autores del trabajo: John P. H. Wilding, Rachel L. Batterham, Melanie Davies, Luc F. Van Gaal, Kristian Kandler, Katerina Konakli, Ildiko Lingvay, Barbara M. McGowan, Tugce Kalayci Oral, Julio Rosenstock, Thomas A. Wadden, Sean Wharton, Koutaro Yokote, Robert F. Kushner, STEP 1 Study Group.

Citación (Revista): Diabetes, Obesity and Metabolism. 2022; 24(8):1553-1564.

DOI: 10.1111/dom.14725

Autor del comentario: José Ignacio Martínez Montoro. Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Objetivos del estudio: Evaluar los cambios en el peso y factores de riesgo cardiometabólico (presión arterial, perfil lipídico, proteína C reactiva y HbA1c) en sujetos con obesidad/sobrepeso y sin diabetes tras la suspensión de semaglutide 2,4 mg semanal durante la extensión del ensayo Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity 1 (STEP 1).

Contexto del estudio: Estudio observacional prospectivo, extensión del ensayo clínico aleatorizado STEP 1- 68 semanas de duración-, en el que se observó que el tratamiento con 2,4 mg de semaglutide subcutáneo semanal, junto con medidas de estilo de vida, resultó en una pérdida clínicamente significativa de peso en sujetos con obesidad y sobrepeso, sin diabetes. El estudio actual evalúa los cambios en el peso y factores de riesgo cardiometabólico al año de la suspensión de semaglutide.

Población de estudio: Pacientes adultos (≥ 18 años) con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m² en presencia de, al menos, una comorbilidad asociada a la obesidad (hipertensión, dislipemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular), sin diabetes. Previamente, estos pacientes habían completado 68 semanas de tratamiento con 2,4 mg de semaglutide subcutáneo semanal o placebo.

Resultados: Un total de 327 participantes (228 de la rama de intervención con semaglutide y 99 de la rama de placebo) fueron analizados. Los participantes de la rama de semaglutide tuvieron una reganancia de peso media del 11,6 % a las 52 semanas tras la suspensión del tratamiento (previamente, pérdida de peso media del 17,3 % tras 68 semanas de tratamiento con semaglutide). Los participantes de la rama de placebo tuvieron una reganancia media del 1,9 % (previamente, pérdida de peso media del 2 % tras 68 semanas de tratamiento con placebo, incluyendo también medidas de estilo de vida). Algunos los cambios favorables conseguidos tras el tratamiento con semaglutide en los distintos parámetros cardiometabólicos (presión arterial) revirtieron un año tras la suspensión del fármaco, manteniéndose una pequeña parte de la mejoría conseguida en otros de ellos.

Limitaciones:

- Los análisis realizados en este estudio son de carácter exploratorio, por lo que estos resultados deben ser confirmados en ensayos clínicos específicamente diseñados.
- La duración del estudio no nos permite conocer las consecuencias de la suspensión de semaglutide a más largo plazo (más de 1 año).

- Tamaño de muestra relativamente pequeño de esta extensión del STEP 1, en comparación con la de este ensayo (1961 participantes). Posible sesgo de selección (inclusión de pacientes únicamente provenientes de los nodos donde se realizó un mayor reclutamiento).

Aplicabilidad clínica: Es posible que el tratamiento farmacológico de la obesidad (con semaglutide, en este caso) deba ser recomendado de forma indefinida para conseguir mantener los efectos beneficiosos de esta terapia.

Perspectivas de investigación derivadas del estudio: Evaluar los efectos de la suspensión de semaglutide, u otras terapias farmacológicas para el tratamiento de la obesidad habiendo sido éstos pautados dentro de la práctica clínica habitual (estudios de vida real). Explorar potenciales factores predictivos de respuesta a tratamiento y de posible variabilidad en cuanto a la reganancia ponderal posterior en caso de suspensión de estos fármacos.

Conclusiones principales: Un año tras la retirada de semaglutide 2,4 mg semanal, se recuperaron 2/3 del peso perdido durante el tratamiento con este fármaco (68 semanas). La obesidad debería ser considerada una enfermedad crónica, con potencial necesidad de mantener, de manera similar, tratamientos farmacológicos a largo plazo para su abordaje.

Opinión personal: Los resultados de este estudio muestran que la obesidad es una enfermedad crónica que se beneficia de tratamientos farmacológicos crónicos para su control, con empeoramiento clínico tras la suspensión de estos fármacos. Es importante tener en cuenta el carácter exploratorio del estudio a la hora de interpretar los resultados, además del hecho de haberse realizado como extensión de un ensayo clínico (sería importante evaluar estas consecuencias en estudios de vida real). Desafortunadamente, el tratamiento con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) no está financiado en nuestro país para la indicación de obesidad, por lo que muchos pacientes no lo pueden iniciar, o se ven obligados a suspender este fármaco tras su utilización temporal. Los hallazgos de este estudio añaden evidencia para avalar la financiación y el uso crónico de los arGLP1 dentro de los sistemas públicos. Mientras se consigue este objetivo, podría ser interesante identificar potenciales factores predictivos de mayor reganancia ponderal tras la retirada de esta clase terapéutica, con objeto de tratar de prevenir precozmente este problema clínico.

Bibliografía relacionada de interés:

- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021;384(11):989-1002.
- Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(14):1414-1425.

Resumen para la población general: La obesidad es una enfermedad crónica que requiere un tratamiento a largo plazo, tanto en las medidas de estilo de vida como en el tratamiento farmacológico.

Fecha: mayo/2023