



# **SOCIEDAD PARAGUAYA DE MEDICINA INTERNA**



# TALLER DE OBESIDAD

Msc. Geraldine Romero



# Caso clínico

- Paciente: Masculino, 48 años.
- Ocupación: Conductor de transporte de carga pesada.
- Motivo de consulta: Somnolencia diurna excesiva (SDE), ronquidos estridentes y cefalea matutina.
- Referente: Su pareja reporta episodios de pausas respiratorias durante el sueño seguidas de jadeos.
- 
- 2. Antecedentes Personales
- Hipertensión arterial sistémica (HTA) de 5 años de evolución en tratamiento irregular con Enalapril 20mg/día. Prediabetes diagnosticada hace 1 año (sin tratamiento farmacológico).
- Hábitos: Sedentarismo severo, tabaquismo (5 paquetes/año, suspendido hace 2 años), consumo ocasional de alcohol los fines de semana.
- Escala de Epworth: 17/24 (Somnolencia diurna significativa).



- 3. Examen Físico
- Signos Vitales: PA: 155/95 mmHg | FC: 82 lpm | FR: 18 rpm | SatO2 (basal): 93%.
- Antropometría:
  - Peso: 122 kg | Talla: 1.78 m.
  - IMC: 38.5 kg/m<sup>2</sup> (Obesidad Grado II).
  - Circunferencia de cuello: 47 cm.
  - Perímetro abdominal: 118 cm.
- Cardiopulmonar: Ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos. Pulmones con murmullo vesicular conservado, sin ruidos agregados.
- Extremidades: Edema leve de miembros inferiores (+/++++), sin fóvea marcada



- . Datos de Laboratorio
- Glucosa en ayunas | 112 mg/dL | 70 - 100 mg/dL |
- Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) | 6.3 % | < 5.7 % |
- Colesterol Total | 230 mg/dL | < 200 mg/dL |
- LDL | 155 mg/dL | < 100 mg/dL |
- HDL | 34 mg/dL | > 40 mg/dL |
- Triglicéridos | 210 mg/dL | < 150 mg/dL |
- Creatinina | 0.9 mg/dL | 0.7 - 1.3 mg/dL |
- TSH | 2.4 mIU/L | 0.4 - 4.0 mIU/L |
- Hematocrito | 52 % | 40 - 50 %



- 5. Estudios Especializados: Polisomnografía (PSG)
- Ante la sospecha clínica de SAHOS grave, se realiza una polisomnografía nocturna vigilada.
- Índice de Apnea-Hipopnea (IAH): 48 eventos por hora (SAHOS Grave: IAH > 30).
- Saturación de O2 mínima (Nadir): 78%.
- Tiempo total de registro con SatO2 < 90% (T90): 25% de la noche.
- Arquitectura del sueño: Fragmentación del sueño, ausencia de fase N3 (sueño profundo) y reducción significativa de fase REM.
- Eventos cardiacos: Bradicardia sinusal alterna con taquicardia compensatoria post-apnea.



- 6. Diagnóstico
- 1. SAHOS
- 2. Obesidad Grado II(E66.0).
- 3. Hipertensión Arterial Sistémica Estadío 2 (JNC 8) no controlada.
- 4. Dislipidemia Mixta y Prediabetes.
- 5. Riesgo Cardiovascular Elevado.
- 



# S.A.O.S

Colapso repetido de las vías respiratorias superiores durante el sueño, lo que provoca **desaturaciones y despertares**.

Asociado con somnolencia diurna excesiva; hipertensión, insuficiencia cardíaca y diabetes; y un aumento de la mortalidad por cualquier causa.

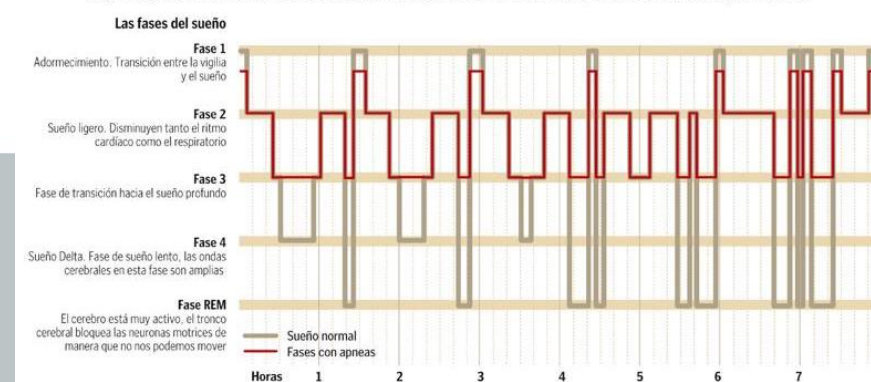
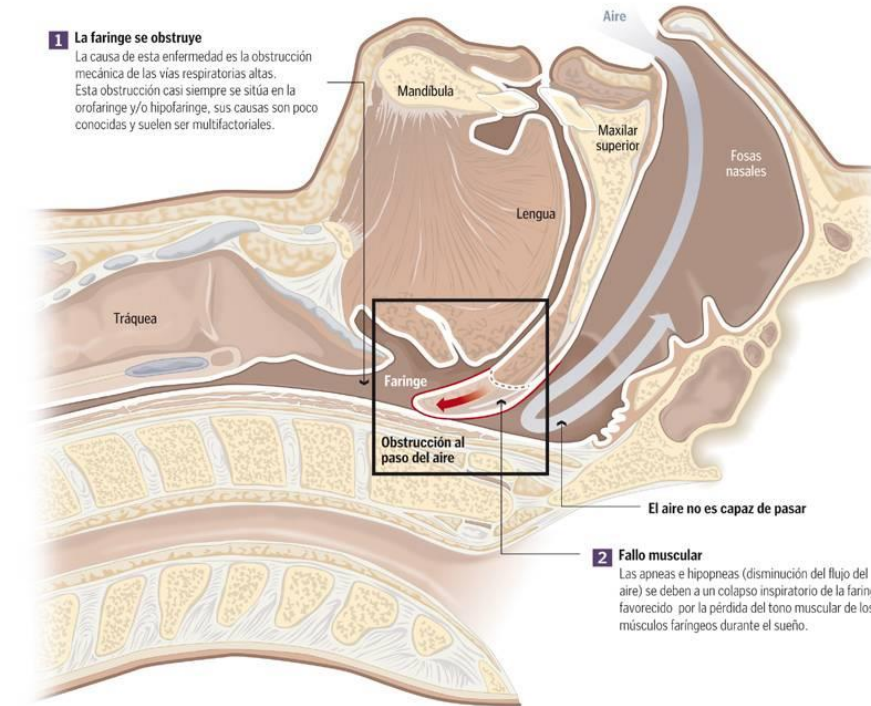
Estudios poblacionales recientes han mostrado un aumento alarmante en la prevalencia de la AOS, con tasas reportadas de AOS moderada a grave (definida como un índice de apnea-hipopnea [IAH]  $\geq 15$  eventos/h) de hasta el 50 %

**EN CIFRAS**  
**A 60%** Más del 60% de los pacientes que sufren SAOS (síndrome de apnea obstructiva del sueño) son obesos.  
**10%** Un 10-20% de los enfermos con SAOS tienen EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).  
**4%**

## B CÓMO SE PRODUCE

### La obstrucción de las vías respiratorias

La apnea consiste en episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior, con pausas respiratorias (apneas), durante el sueño profundo.



**C SÍNTOMAS**  
 Una enfermedad que se padece todo el día  
 Las apneas producen una excesiva somnolencia durante el día, mal descanso y posibles problemas cardiorrespiratorios y neuropsiquiátricos.

### Diurnos

- Cefalea matutina
- Somnolencia  
90% de los pacientes
- Descoordinación motora y fatigabilidad matutina
- Irritabilidad
- Sequedad orofaríngea
- Pérdida de memoria

### Nocturnos

- Ronquidos y jadeos  
El ronquido asociado a SAOS es irregular y entrecortado por pausas respiratorias, de gran intensidad y acompañado de jadeos.
- Apneas o pausas respiratorias
- Somnolencia  
Los pacientes hablan cuando duermen.
- Interrupción del sueño  
Sueño agitado

	ACRÓNIMO EN INGLÉS	TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL
<b>S</b>	<b>S</b> noring	Ronquido frecuente
<b>T</b>	<b>T</b> ired	Cansancio
<b>O</b>	<b>O</b> bserved Apnea	Apnea presenciada
<b>P</b>	<b>P</b> High Blood <b>P</b> ressure	Presión arterial alta
<b>-</b>		
<b>B</b>	<b>B</b> MI	Índice de masa corporal (IMC) >35
<b>A</b>	<b>A</b> ge	Edad >50 años
<b>N</b>	<b>N</b> eck	Cuello (>43 cm ♂) (>41 cm ♀)
<b>G</b>	<b>G</b> ender	Sexo masculino

### CRITERIOS DE EVALUACIÓN PARA LA POBLACIÓN GENERAL

Riesgo bajo de SAOS\*

Sí a 1 - 2 preguntas

Riesgo intermedio de SAOS

Sí a 3 - 4 preguntas

Riesgo alto de SAOS

Sí a 5 - 8 preguntas

- Sí a 2 o más de las 4 primeras preguntas + sexo ♂

- Sí a 2 o más de las 4 primeras preguntas + IMC >35 kg/m<sup>2</sup>

- Sí a 2 o más de las 4 primeras preguntas + circunferencia del cuello (43 cm en ♂, 41 cm en ♀)

**\*SAOS (apnea obstructiva del sueño)**



mente  
y el

**3-7** veces. El SAOS se asocia a un aumento del riesgo, entre 3 y 7 veces, de padecer accidentes de tráfico.

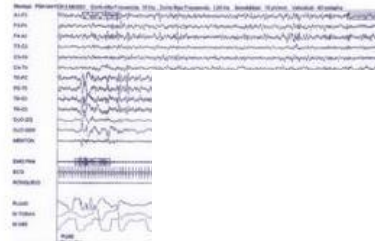
**90%** En pacientes con indicación de cirugía se logra una remisión completa en un 90% de los casos.

## DIAGNÓSTICO

### Estudio del sueño

Para valorar la necesidad de tratamiento ha de realizarse en primer lugar **un estudio multidisciplinar**. Hay otros trastornos nocturnos y otras enfermedades que pueden provocar despertares frecuentes o somnolencia durante el día, sin que se deban a pausas respiratorias. También hay roncadores que no tienen un síndrome de apnea de sueño. Por eso es imprescindible realizar un **estudio de sueño** (poligrafía cardio-respiratoria o polisomnografía),

en el que se registran el flujo aéreo, la frecuencia cardíaca, el esfuerzo ventilatorio, el nivel de oxigenación sanguínea y, cuando sea posible, las fases del sueño. Con esta prueba se hace un diagnóstico de la enfermedad y se establece el grado de severidad en función del número de pausas, su duración, la desoxigenación que provocan y la asociación a trastornos de la frecuencia cardíaca. Además, sirve para establecer el tratamiento y ver si éste es efectivo.



Registro polisomnográfico

The NEW ENGLAND JOURNAL of

ORIGINAL ARTICLE

# Tirzepatide for the Treatment of Sleep Apnea and Obesity

Atul Malhotra, M.D., Ronald R. Grunstein, M.D., Terri E. Weaver, Ph.D., Susan Redline, M.D., M.P.

Scott A. Sands, Ph.D., Richard J. Schwab, M.D., Julia P. Dunn, M.D., Sujatro Chakladar, Ph.D., Mathijs C. Bunck, M.D., Ph.D., and Josef Bednarik, M.D., for the SURMOUNT-OSA Investigators\*

## TRATAMIENTO

### Dietas, mascarillas o incluso cirugía

Es imprescindible iniciar un tratamiento dietético con objeto de eliminar el sobrepeso y evitar las comidas copiosas o la ingesta de bebidas alcohólicas y sedantes antes de acostarse, ya que favorecen las pausas respiratorias. En muchas personas el trastorno puede mejorar de forma importante e incluso resolverse únicamente con el descenso de peso.

### CPAP

La llamada CPAP (Presión Positiva Continua en vía Aérea) es el mejor tratamiento del síndrome de apneas obstructivas del sueño. Consiste en un aparato que envía aire ambiental a una presión determinada, venciendo así el cierre de la vía respiratoria y evitando las pausas respiratorias. La CPAP evita los trastornos respiratorios y normaliza el transcurso del sueño, desapareciendo la somnolencia y los problemas que todo el trastorno provoca. Algunos pacientes toleran mejor otro tipo de sistemas que crean dos niveles de presión en cada respiración (llamados Bi-PAP). Este aparato disminuye la presión de aire cuando se expulsa el aire que respira.



Después

maxilar pequeños, y en el hioides, con a obstrucción



también es necesario que el aire, es entonces más blando. La parte del paladar base de la lengua, vía aérea.



- El objetivo principal del ensayo SURMOUNT-OSA es **demostrar la superioridad de la tirzepatida** en la DMT después de 52 semanas de tratamiento, en comparación con placebo cuando se administra como complemento a la dieta y el ejercicio, en la reducción del [IAH](#) para participantes con AOS moderada a grave y obesidad.
- El IAH se mide mediante [polisomnografía](#), se considera hipopnea cualquier evento respiratorio anormal que dure  $\geq 10$  s con una reducción  $\geq 30\%$  en el movimiento toracoabdominal o el flujo de aire, en comparación con el valor inicial, y con  $\geq 4\%$  [de desaturación de oxígeno](#).



## Tirzepatide for Obstructive Sleep Apnea and Obesity

A PLAIN LANGUAGE SUMMARY

Based on the NEJM publication: Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity by A. Malhotra et al. (published June 21, 2024)

### HOW WERE THE TRIALS CONDUCTED?

In two trials, 469 adults with moderate-to-severe obstructive sleep apnea and obesity were assigned to receive the maximum tolerated dose of tirzepatide (10 mg or 15 mg) or placebo subcutaneously once weekly for 52 weeks. Trial 1 enrolled participants who were not receiving positive airway pressure (PAP) therapy. Trial 2 enrolled those who were receiving PAP therapy. The primary end point was the change from baseline in the apnea-hypopnea index (AHI, the number of apneas and hypopneas during an hour of sleep).

**Tirzepatide**  
Maximum tolerated dose



234 Participants



**Placebo**



235 Participants

### PARTICIPANTS



**WHO**

**Trial 1 (no PAP therapy):**  
234 adults  
Mean age, 48 years  
Men: 67%; Women: 33%

**Trial 2 (PAP therapy):**  
235 adults  
Mean age, 52 years  
Men: 72%; Women: 28%

**CLINICAL STATUS**

Apnea-hypopnea index, at least 15 events per hour (mean, approximately 50)

Body-mass index, at least 30 (mean, 39)

No type 1 or type 2 diabetes

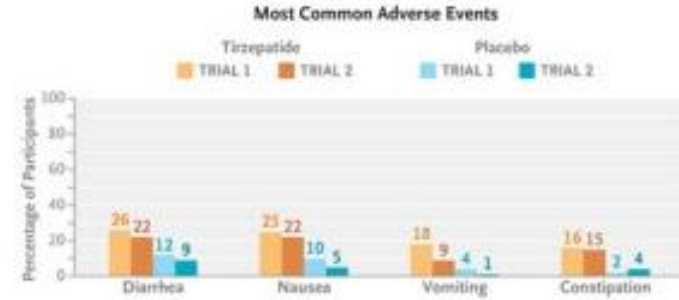
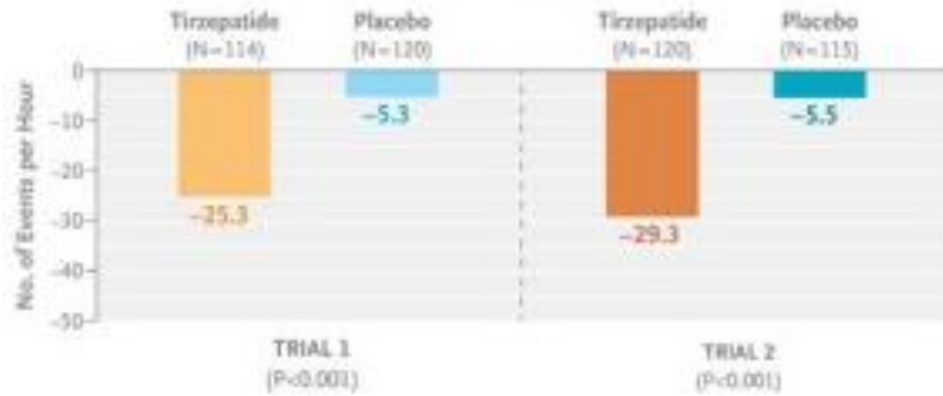
### TRIAL DESIGN

- PHASE 3
- RANDOMIZED
- DOUBLE-BLIND
- PLACEBO-CONTROLLED
- DURATION: 52 WEEKS
- LOCATION: 60 SITES ACROSS 9 COUNTRIES

# SURMOUNT-OSA



### Change in the Apnea-Hypopnea Index



The most common adverse events with tirzepatide were gastrointestinal; most were mild to moderate in severity.

### RESULTS

In both trial 1 and trial 2, tirzepatide led to a significantly greater reduction in the AHI at week 52 than placebo.

All key secondary end points also favored tirzepatide over placebo, including the percent change in body weight and changes in systolic blood pressure and high-sensitivity C-reactive protein concentration.

### CONCLUSIONS

In adults with moderate-to-severe obstructive sleep apnea and obesity, tirzepatide given once weekly led to a significantly greater reduction in the apnea-hypopnea index at 52 weeks than placebo.



## Plan de Manejo Propuesto

- 1. Higiene del Sueño: Evitar alcohol y sedantes antes de dormir, dormir en decúbito lateral.
- 2. Tratamiento de Presión Positiva: Inicio de CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)
- 3. Manejo de Peso: Derivación a Nutrición y Medicina del Deporte. Evaluar posibilidad de cirugía bariátrica si no hay respuesta al manejo conservador en 6 meses.
- 4. Ajuste Farmacológico: **TIRZEPATIDE** , Optimizar terapia antihipertensiva (considerar ARA II o IECA + Calcioantagonistas) y estatinas.
- 5. Seguridad Laboral: Restricción temporal de conducción de vehículos de carga hasta asegurar adherencia al CPAP y resolución de la somnolencia diurna (implicaciones médico-legales).



# CASO 2

- Paciente:Femenina, 62 años.
- Motivo de consulta: Disnea progresiva de 3 meses de evolución, actualmente en clase funcional NYHA III, asociada a edema de miembros inferiores y ortopnea ocasional.
- 
- 2. Antecedentes Personales
- Hipertensión Arterial (HTA) de 15 años de evolución (Tratamiento: Losartán 50mg/12h).
- Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) controlada con Metformina.
- Fibrilación Auricular (FA) paroxística (Anticoagulada con Apixabán).
- Gineco-obstétricos:Postmenopáusica desde los 50 años.
- Estilo de vida: Sedentarismo extremo por gonalgia bilateral.



- 3. Examen Físico
- Signos Vitales: PA: 148/92 mmHg
- FC: 88 lpm (irregular)
- FR: 22 rpm
- SatO2: 91% (aire ambiente).
- Peso: 115 kg | Talla: 1.60 m.
- IMC:44.9 kg/m<sup>2</sup> (Obesidad grado III).
- Hallazgos de Relevancia:
- Cuello: Ingurgitación yugular a 45° presente.
- Tórax: Estertores crepitantes bibasales hasta campos medios. Ruidos cardiacos arrítmicos, soplo holosistólico funcional en foco mitral (II/VI).
- Abdomen: Panículo adiposo prominente, difícil palpación de visceromegalias.
- Extremidades: Edema con fóvea (+++/++++) hasta las rodillas, cambios tróficos por insuficiencia venosa crónica.



- 4. Datos de Laboratorio

- NT-proBNP | 850 pg/mL | < 125 pg/mL

obs: El valor puede estar falsamente bajo por la obesidad) |

- Hemoglobina | 12.8 g/dL | 12.0 - 15.5 g/dL |

- Creatinina | 1.2 mg/dL | 0.6 - 1.1 mg/dL (eGFR: 52 ml/min) |

- HbA1c | 7.4 % | < 6.5 % |

- Potasio | 4.2 mEq/L | 3.5 - 5.0 mEq/L |

- Proteína C Reactiva (ultrasensible) | 12.5 mg/L | < 1.0 mg/L

- 



- Ecocardiograma Transtorácico
- Fracción de Eyección del VI (FEVI):58% (Preservada).
- Disfunción Diastólica:Grado II (Relación E/e' promedio: 16).
- Aurícula Izquierda:Dilatada (Volumen indexado: 42 ml/m<sup>2</sup>).
- Ventrículo Derecho: Hipertrofia leve, presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) estimada en 45 mmHg.
- Grasa Epicárdica: Aumentada (Espesor de 9 mm en eje corto).



- 5. Diagnóstico Clínico
- 1. Insuficiencia Cardíaca con FE Preservada (ICFEp) - Fenotipo Obeso-Metabólico.
- 2. Obesidad Grado III.
- 3. Enfermedad Renal Crónica Estadio 3a.
- 4. Fibrilación Auricular Paroxística (CHA2DS2-VASc: 4).



- CUAL ES LA MEJOR ELECCION TERAPEUTICA
- SEMAGLUTIDE VS TIRZEPATIDE



- 1 OBESITY
- 1 DYSGLYCAEMIA
- 1 HYPERTENSION



- Ectopic fat deposition
- ↑ volume overload
- Altered sodium handling
- ↑ systemic inflammation
- ↑ cardiac remodeling
- Chronotropic incompetence
- Microvascular dysfunction

### SGLT2i

#### DELIVER (LVEF >40%)

- Dapagliflozin 10mg daily
- ↓ worsening HF or CV death
- Class 1 recommendation

#### EMPEROR-Preserved (LVEF >40%)

- Empagliflozin 10mg daily
- ↓ HF hospitalization or CV death
- Class 1 recommendation



### HFpEF

### GLP-1 RA

#### STEP-HFpEF (LVEF ≥45%)

- Inj semaglutide 2.4mg weekly
- ↓ HF symptoms, physical limitations
- Net weight loss 10.7%

#### STEP-HFpEF DM (LVEF ≥45%)

- Inj semaglutide 2.4mg weekly
- ↓ HF symptoms, physical limitations
- Net weight loss 6.4%

- ↓ functional status
- ↓ exercise capacity
- ↓ quality of life
- ↑ HF readmissions
- ↑ hospital stay
- ↑ death

### Non-steroidal MRA

#### FINEARTS-HF (LVEF ≥40%)

- Finerenone 10-40mg daily
- Primary endpoint:
  - > HF events or CV death
- Trial ends in June 2024 (NCT04435626)



### Dual GIP/GLP-1 receptor co-agonists

#### SUMMIT (LVEF ≥50%)

- Inj tirzepatide weekly
- Co-primary endpoints:
  - > NCCQ-CSS
  - > HF events or CV death
- Trial ends in July 2024 (NCT04847557)

Trial (Type)	Therapy	Population	HF Endpoints	Key HF Findings	Key Adverse Effects
Leader (CVOT) <sup>10</sup>	Liraglutide	T2D + high CV risk (24% HF)	Exploratory: HF hospitalisation	Neutral	GI symptoms Gallbladder/biliary disease, increased amylase/lipase
SUSTAIN-6 (CVOT) <sup>33</sup>	Semaglutide	T2D + high CV risk (22% HF)	Secondary: HF hospitalisation	Neutral	GI symptoms
REWIND (CVOT) <sup>34</sup>	Dulaglutide	T2D + CVD (12% prior HF)	Exploratory: HF hospitalisation	Neutral	GI symptoms
SOUL (CVOT) <sup>35</sup>	Oral semaglutide	T2D + ASCVD/CKD (23% HF)	Secondary: composite HF events (CV death, HF hospitalisation, urgent HF)	Non-significant reduction	Nasopharyngitis, abdominal pain, GI symptoms
AMPLITUDE-O (CVOT) <sup>11</sup>	Efpeglenatide	T2D + CVD/CKD	Secondary: HF hospitalisation	Significant: 37% RRR (pooled); 50% RRR with 6 mg dose	GI symptoms
SELECT (CVOT) <sup>32</sup>	Semaglutide	Obesity + CVD (non-diabetic)	Secondary: composite HF events (CV death, HF hospitalisation, urgent HF)	Significant 18% RRR in composite HF events	GI symptoms
STEP-HFpEF (HFpEF) <sup>9</sup>	Semaglutide	HFpEF + obesity (LVEF $\geq$ 45%, non-diabetic)	Primary: symptoms (KCCQ-CSS) Secondary: HF events	Improved symptoms (KCCQ-CSS +7.8 points versus placebo) No significant reduction in HF events	GI symptoms
STEP-HFpEF DM (HFpEF) <sup>37</sup>	Semaglutide	HFpEF + obesity + T2D (LVEF $\geq$ 45%)	Primary: symptoms (KCCQ-CSS) Secondary: HF events	Improved symptoms (KCCQ-CSS +7.3 points versus placebo) No significant reduction in HF events	GI symptoms, hypoglycaemia (rare), retinopathy (rare)
SUMMIT (HFpEF) <sup>8</sup>	Tirzepatide	HFpEF + obesity (LVEF $\geq$ 50%, $\pm$ T2D)	Primary: composite CV death/worsening HF	Significant $\downarrow$ 33% in CV death/worsening HF	GI symptoms
LIVE (HFREF) <sup>42</sup>	Liraglutide	HFREF (LVEF $\leq$ 45%, $\pm$ T2D)	Primary: LVEF change Safety: cardiac events	No LVEF improvement $\uparrow$ Serious cardiac events	GI symptoms Increased heart rate
FIGHT (HFREF) <sup>43</sup>	Liraglutide	HFREF + recent decompensation (LVEF $\leq$ 45%)	Primary: global rank score Secondary: death/HF hospitalisation	Trend towards harm for death/HF hospitalisation	GI symptoms Increased heart rate






ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; CVOT = cardiovascular outcome trial; GI = gastrointestinal; HF = heart failure; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFREF = heart failure with reduced ejection fraction; KCCQ-CSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score; LVEF = left ventricular ejection fraction; RRR=relative risk reduction; T2D = type 2 diabetes.

RESEARCH ARTICLE

| Originally Published 12 November 2023

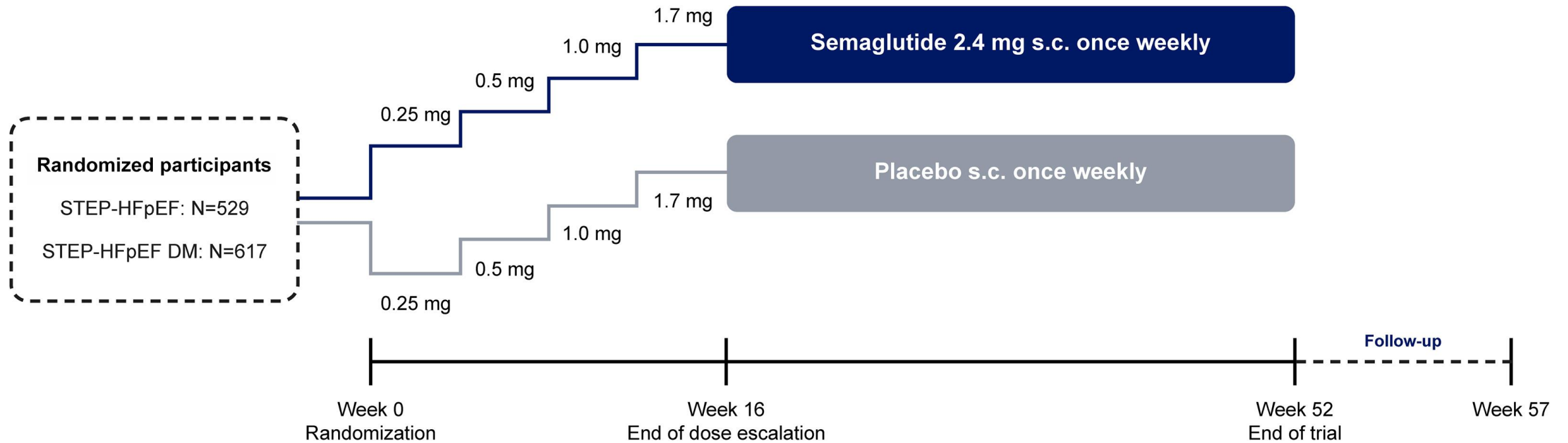


## Effects of Semaglutide on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Obesity: A Prespecified Analysis of the STEP-HFpEF Trial

Mikhail N. Kosiborod, MD  , Subodh Verma, MD, PhD , Barry A. Borlaug, MD , Javed Butler, MD , Melanie J. Davies, MD, Thomas Jon Jensen, MD, PhD, Søren Rasmussen, PhD, ... [SHOW ALL](#) ... for the STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators | [AUTHOR INFO](#)

[& AFFILIATIONS](#)

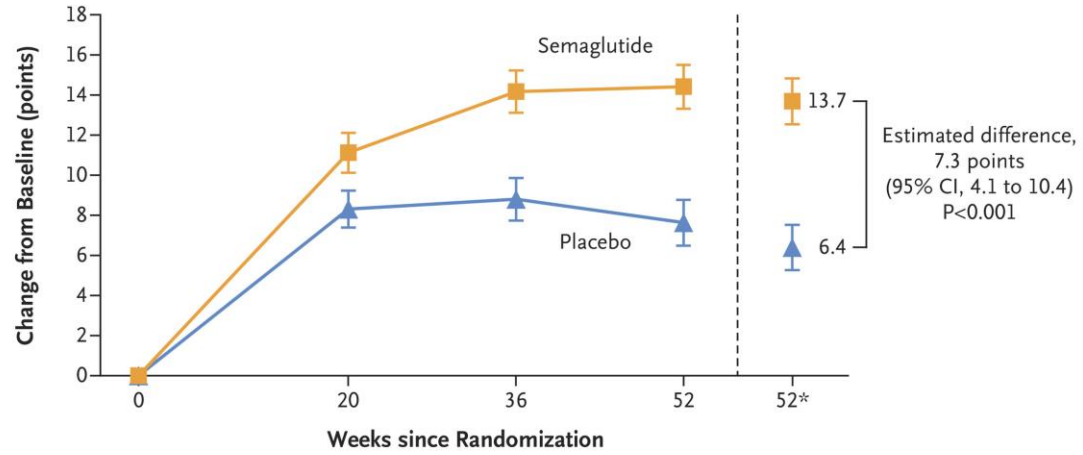
Circulation • Volume 149, Number 3 • <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067505>



- MÉTODOS:

- STEP-HFpEF asignó aleatoriamente a 529 participantes con IC sintomática, fracción de eyección  $\geq 45\%$  e índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> a semaglutida 2,4 mg una vez a la semana o placebo durante 52 semanas. Los criterios de valoración principales incluyeron el cambio en la puntuación de resumen clínico (CSS) del KCCQ y el peso corporal. Los criterios de valoración secundarios confirmatorios incluyeron el cambio en la distancia recorrida en 6 minutos, un criterio de valoración compuesto jerárquico (muerte, eventos de IC y cambio en la CSS del KCCQ y la distancia recorrida en 6 minutos) y el cambio en la proteína C reactiva.

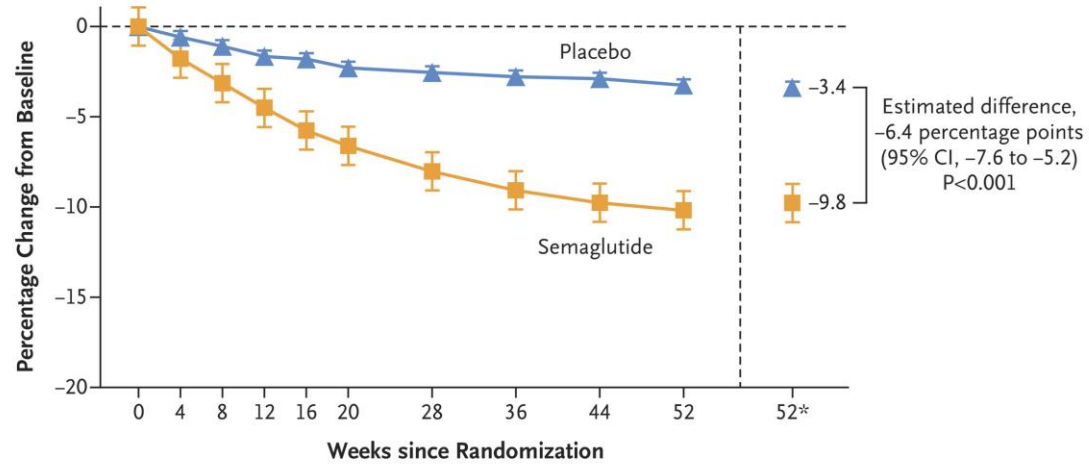
### A Change in KCCQ-CSS



#### No. of Participants

Semaglutide	310	289	274	281	310
Placebo	306	284	270	272	306

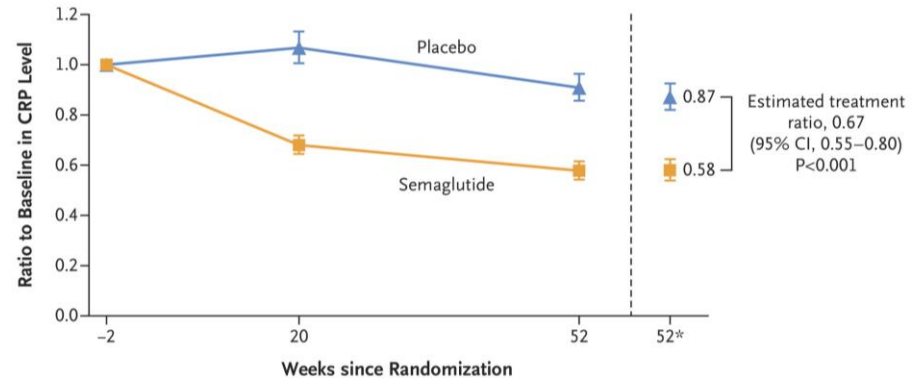
### B Change in Body Weight



#### No. of Participants

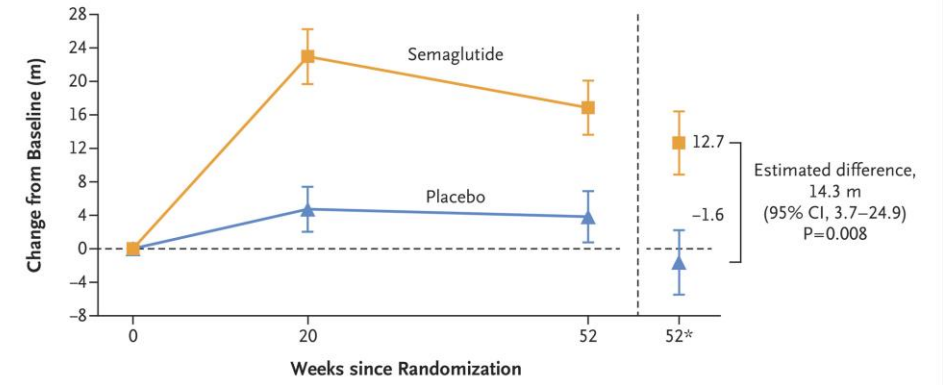
Semaglutide	310	307	297	299	290	292	283	286	282	286	310
Placebo	306	300	298	287	292	289	282	278	273	278	306

**C Change in C-Reactive Protein Level**



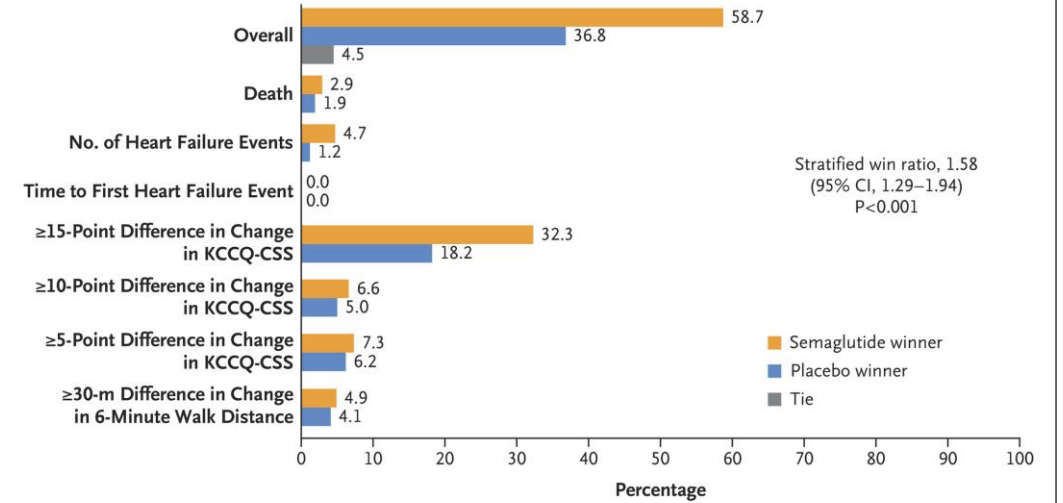
No. of Participants					
Semaglutide	310	288	286	310	
Placebo	306	285	277	306	

**A Change in 6-Minute Walk Distance**

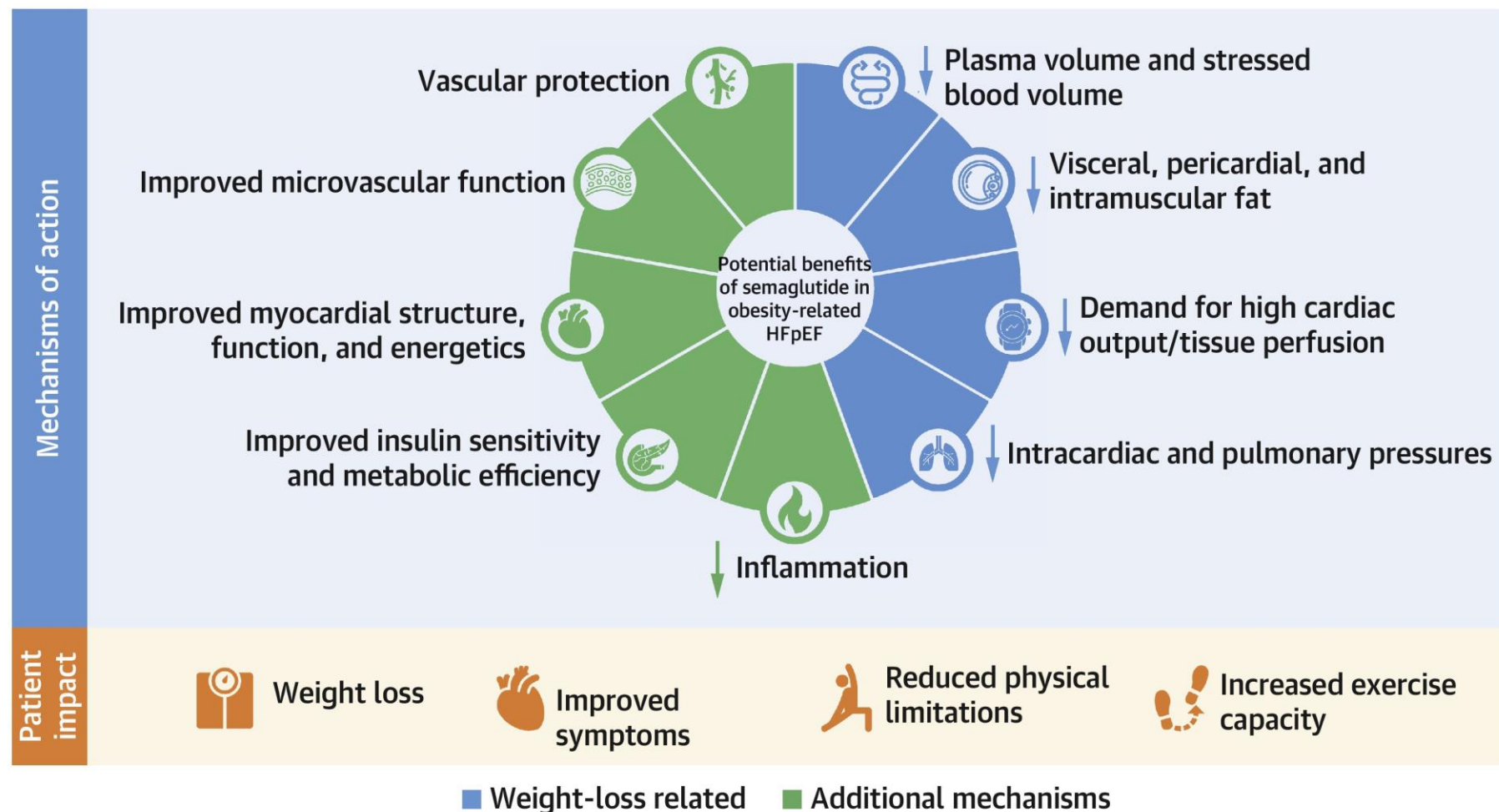


No. of Participants					
Semaglutide	310	284	281	310	
Placebo	306	277	265	306	

**B Stratified Win Ratio for Hierarchical Composite End Point**



## CENTRAL ILLUSTRATION: Potential Mechanisms of Benefit for Semaglutide in Individuals With the Obesity Phenotype of HFpEF



Kosiborod MN, et al. J Am Coll Cardiol HF. 2023;11(8P1):e009664.



## Conclusiones

- Semaglutida demostró ser efectiva en la reducción de síntomas, limitaciones físicas y peso en pacientes con HFpEF y obesidad.
- Es un avance significativo en el tratamiento de esta condición, que tiene un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.
- Se sugiere que el tratamiento con Semaglutida podría ser una opción viable para mejorar la salud de estos pacientes.



## Semaglutide and Cardiovascular Benefits Without

Ildiko Lingvay  
Naveen Rath  
Grzegorz Gaj

*Diabetes Care*

**AIM:** To evaluate the cardiovascular (CV) effects of semaglutide by baseline HbA<sub>1c</sub> and change in HbA<sub>1c</sub> in a prespecified analysis of the SELECT trial

### METHODS



Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial



People ≥45 years of age with overweight or obesity and atherosclerotic CV disease but without diabetes



**Primary end point:** first major adverse cardiovascular event (MACE)

**R**

Weekly injectable **semaglutide 2.4 mg**  
n = 8,803



**Placebo**  
n = 8,801

### RESULTS



All participants:  
**17,604**



Mean age:  
**61.6**  
years



Male sex:  
**72.3%**

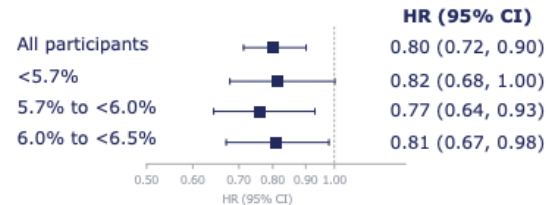
Baseline HbA<sub>1c</sub>:  
<5.7%: **33.5%**  
5.7% to <6.0%: **34.6%**  
6.0% to <6.5%: **31.9%**

Semaglutide's effect on CV end points was as follows:

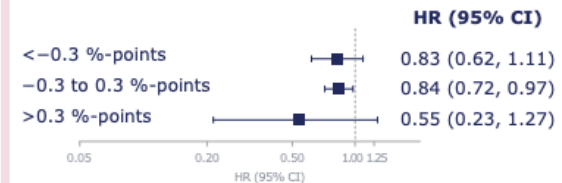
Consistent across baseline HbA<sub>1c</sub> groups (<5.7, 5.7 to <6.0, and 6.0 to <6.5%) for all end points except all-cause mortality\*

Consistent across change from baseline to week 20 HbA<sub>1c</sub> groups (<-0.3, -0.3 to 0.3, and >0.3 %-points) for all end points\*

#### Time to first MACE by baseline HbA<sub>1c</sub>



#### Time to first MACE by HbA<sub>1c</sub> change from baseline to week 20



\*Data are from the in-trial period. End points included MACE, expanded MACE, MACE with all-cause mortality, coronary revascularization, CV death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, all-cause mortality, heart failure composite, heart failure requiring hospitalization or urgent heart failure visit

**CONCLUSION:** Semaglutide reduced CV events in people with overweight or obesity and established atherosclerotic CV disease, irrespective of baseline or change in HbA<sub>1c</sub>, and is expected to confer CV benefits even in those with normoglycemia at baseline or with no improvement in HbA<sub>1c</sub>



- RESULTADOS

- Entre 17.604 participantes (edad media de 61,6 años, 72,3 % varones), la HbA1c basal fue <5,7 % para el 33,5 %, de 5,7 % a <6,0 % para el 34,6 % y de 6,0 % a <6,5 % para el 31,9 %. La reducción del riesgo cardiovascular con semaglutida frente a placebo no mostró diferencias entre los grupos con HbA1c basal y fue consistente con la del estudio general en todos los criterios de valoración, excepto en la mortalidad por cualquier causa. Los resultados cardiovasculares también fueron consistentes entre los subgrupos en cuanto a la variación de la HbA1c.

- CONCLUSIONES

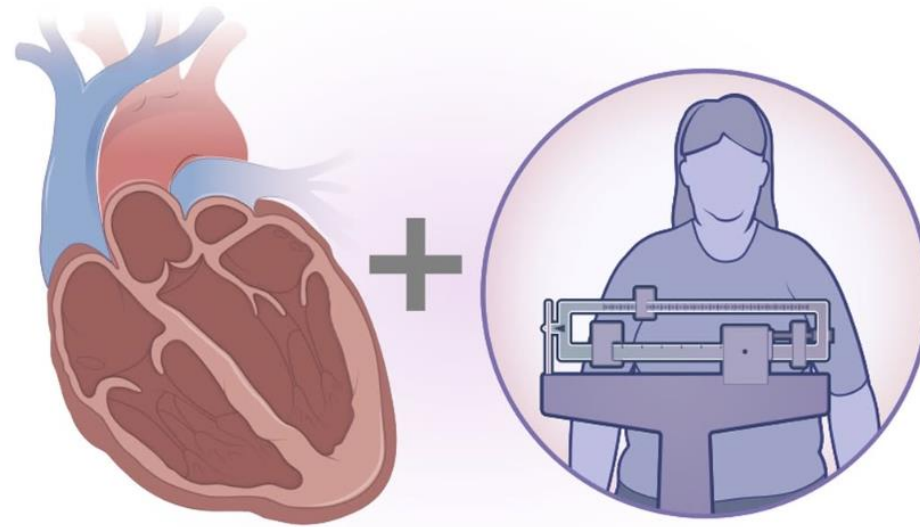
- En personas **con sobrepeso u obesidad y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, pero no con diabetes, la semaglutida redujo los eventos cardiovasculares independientemente de la HbA1c basal o de la variación de la misma.** Por lo tanto, se espera que la semaglutida proporcione beneficios cardiovasculares en personas con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida que son normoglucémicas al inicio y/o en aquellas sin mejoras en la HbA1c.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## Tirzepatide for Heart Failure in Patients with Obesity

A PLAIN LANGUAGE SUMMARY



SUMMIT

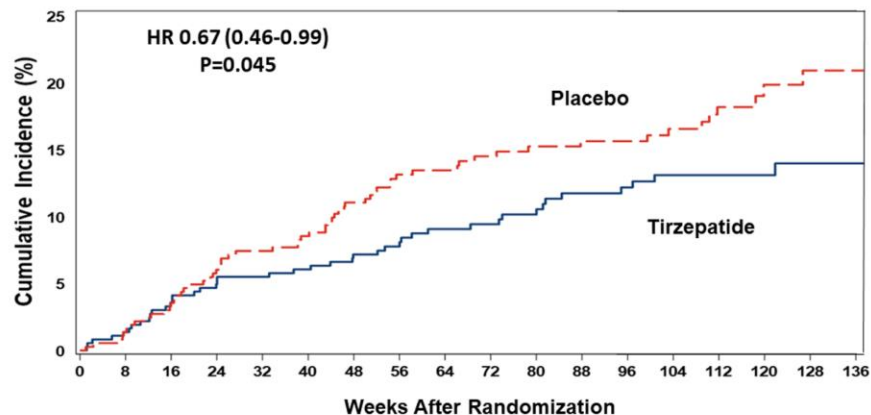


- MÉTODOS:
- Se aleatorizó (doble ciego) a 731 pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II a IV, fracción de eyección  $\geq 50\%$  e índice de masa corporal  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  a tirzepatida (con dosis ajustada hasta 15 mg SC semanales; n = 364) o placebo (n = 367) añadido al tratamiento de base durante una mediana de 104 semanas.



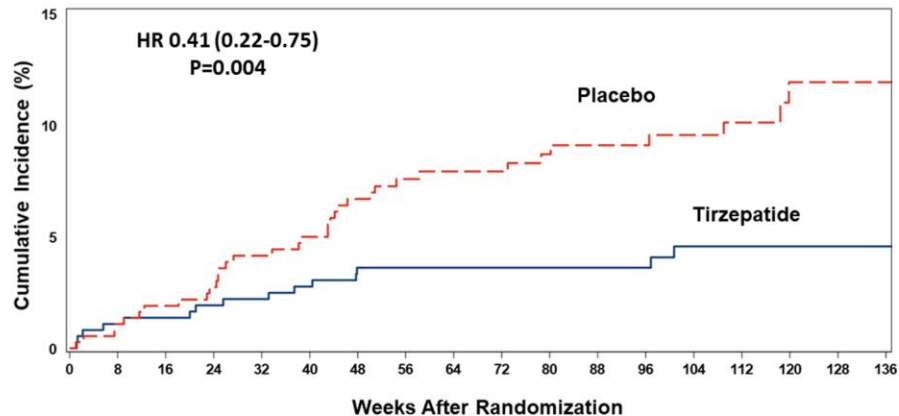
- Los criterios de valoración principales fueron si la tirzepatida reducía el riesgo combinado de muerte cardiovascular o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y mejoraba la puntuación clínica del Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City.
- El análisis ampliado actual incluyó análisis de sensibilidad de los puntos finales primarios, la distancia de caminata de 6 minutos, el índice de estado de salud EQ-5D-5L, la puntuación de Impresión Global del Paciente sobre la Gravedad de la Salud General, la clase de la New York Heart Association, el uso de medicamentos para la insuficiencia cardíaca y un compuesto jerárquico basado en muerte por todas las causas, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y cambios de 52 semanas en la Puntuación de Resumen Clínico del Cuestionario de Miocardiopatía de Kansas City y la distancia de caminata de 6 minutos



**A****All-Cause Mortality or Worsening Heart Failure Event**

# Participants at Risk

Tirzepatide	364	359	349	344	340	338	333	284	275	251	228	220	196	167	146	105	82	46
Placebo	367	361	349	339	332	328	318	268	259	240	219	215	195	165	145	94	73	45

**B****Worsening Heart Failure Event Requiring Hospitalization or Urgent Intravenous Drugs**

# Participants at Risk

Tirzepatide	364	360	352	350	347	344	340	293	285	261	238	232	208	178	157	111	87	49
Placebo	367	362	353	346	339	336	327	275	265	248	226	222	199	170	150	96	76	48

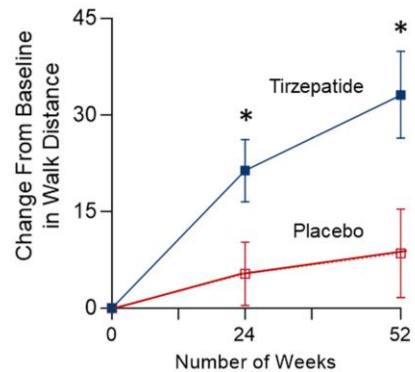
Figura 1. Efectos de la tirzepatida en eventos fatales y de IC. A, Efecto de la tirzepatida en el tiempo hasta el primer evento de muerte por cualquier causa o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (IC). En un análisis por intención de tratar, la tirzepatida redujo significativamente este punto final en un 33% en comparación con placebo (cociente de riesgos instantáneos [HR], 0,67 [IC del 95%, 0,45-0,99]; P = 0,045). El empeoramiento del evento de IC se definió como empeoramiento de los síntomas de IC que requirió hospitalización, terapia intravenosa en un entorno de atención de urgencia o intensificación de diuréticos orales.

B, Efecto de la tirzepatida en el tiempo hasta el primer evento de IC (excluyendo la intensificación de diuréticos orales). En un análisis por intención de tratar, la tirzepatida redujo significativamente este punto final en un 59% en comparación con placebo (HR, 0,41 [IC del 95%, 0,22-0,75]; P = 0,004).



A

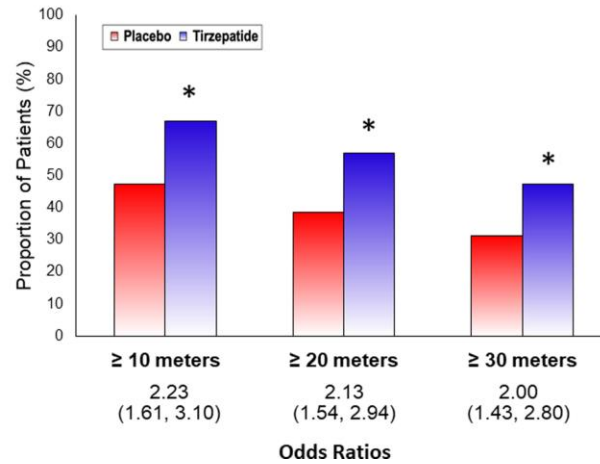
**6-Minute Walk Distance at 24 and 52 Weeks**



Tirzepatide	344	340	326
Placebo	335	330	314

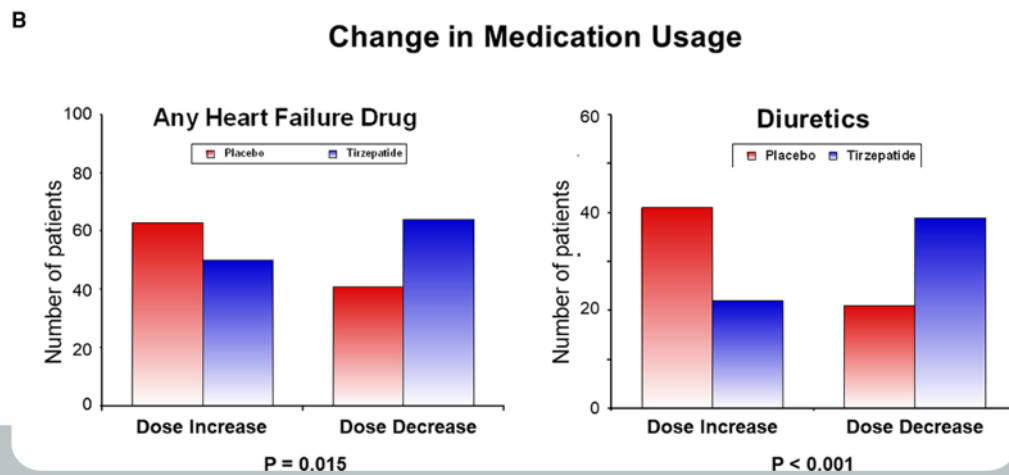
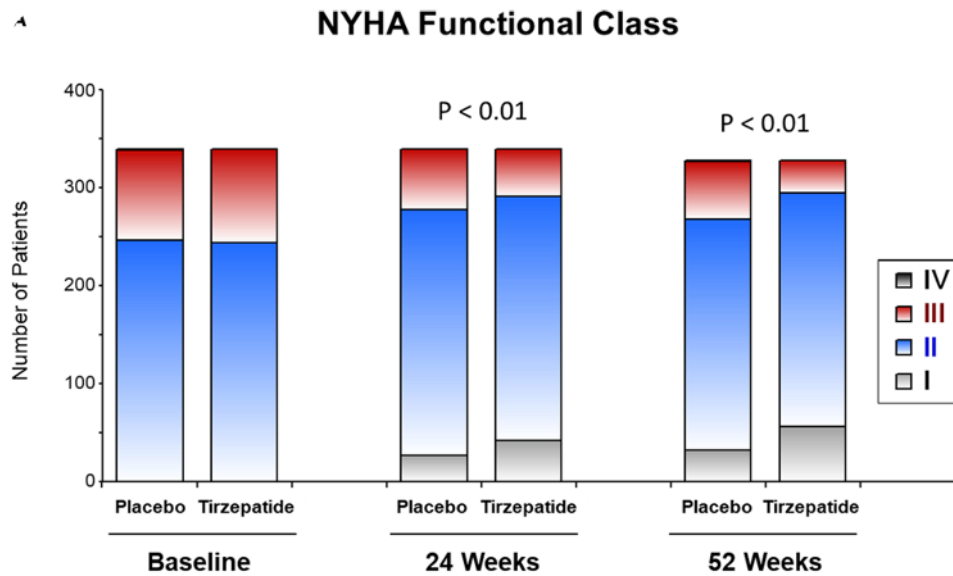
B

**Proportion of Patients Achieving Walk Distance Threshold Change at 52 Weeks**



- Figura 4. Efecto de la tirzepatida sobre la tolerancia al ejercicio y el estado de salud. A, Efecto de la tirzepatida sobre el cambio desde el inicio en la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos (6MWD). En un análisis por intención de tratar, en comparación con placebo, la tirzepatida aumentó la 6MWD con una diferencia intergrupala de 18,3 m (IC del 95 %, 9,9, 26,7; P < 0,001) a las 52 semanas. B, Efecto de la tirzepatida sobre la proporción de sujetos que alcanzaron cambios umbral de ≥10, ≥20 y ≥30 m de aumento en la 6MWD. En el análisis por intención de tratar y con procedimientos de imputación preespecificados para los datos faltantes, la tirzepatida aumentó la proporción de sujetos que alcanzaron cada umbral en comparación con placebo, con razones de probabilidades que oscilaron entre 2,2 y 2,0. \*P < 0,001, tirzepatida frente a placebo.





- Figura 1. Efectos de la tirzepatida en eventos fatales y de IC. A, Efecto de la tirzepatida en el tiempo hasta el primer evento de muerte por cualquier causa o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (IC). En un análisis por intención de tratar, la tirzepatida redujo significativamente este punto final en un 33% en comparación con placebo (cociente de riesgos instantáneos [HR], 0,67 [IC del 95%, 0,45-0,99]; P = 0,045). El empeoramiento del evento de IC se definió como empeoramiento de los síntomas de IC que requirió hospitalización, terapia intravenosa en un entorno de atención de urgencia o intensificación de diuréticos orales. B, Efecto de la tirzepatida en el tiempo hasta el primer evento de IC (excluyendo la intensificación de diuréticos orales). En un análisis por intención de tratar, la tirzepatida redujo significativamente este punto final en un 59% en comparación con placebo (HR, 0,41 [IC del 95%, 0,22-0,75]; P = 0,004).



- El tratamiento de pacientes con ICFEp y obesidad con tirzepatida produjo un amplio espectro de beneficios importantes y clínicamente significativos en la trayectoria de la IC, evidentes en múltiples dominios e incluyendo mejor estado de salud y bienestar, mayor capacidad funcional y tolerancia al ejercicio, reducción de síntomas y carga de medicación, y prevención del empeoramiento de eventos de IC.

- 



- La tirzepatida produjo una mejora significativa e integral en la insuficiencia cardíaca en múltiples dominios complementarios; mejoró el estado de salud, la calidad de vida, la capacidad funcional, la tolerancia al ejercicio y el bienestar; y redujo los síntomas y la carga de medicación en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y obesidad.





**OVER 3 MILLION AMERICANS** and 32 million patients worldwide have HFpEF.



**OBESITY IS A RISK FACTOR** for HFpEF and affects many patients.



**TIRZEPATIDE** is a once-weekly GIP\* receptor and GLP-1† receptor agonist and an approved obesity treatment.



**PRIMARY ENDPOINTS**  
Change from baseline in the KCCQ-CSS‡ at 52 weeks

Occurrence of cardiovascular death and/or heart failure events over time at up to 120 weeks



**CARDIAC MAGNETIC RESONANCE SUBSTUDY**

106 participants

**PRIMARY CHANGE** Left ventricular (LV) mass

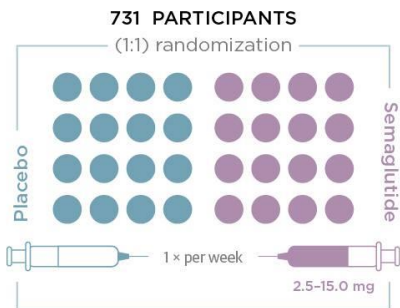
**OTHER CHANGES** Epicardial and pericardial adipose tissue  
LV end diastolic and stroke volumes

\* glucose-dependent insulinotropic polypeptide

† glucagon-like peptide-1

‡ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score

### SUMMIT TRIAL OVERVIEW



### INCLUSION CRITERIA

- NYHA class 2-4 HF, EF  $\geq$  50%
- Body mass index  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>

### SUMMIT IN JACC

Tirzepatide **reduced LV mass and paracardiac adipose tissue** in participants with obesity and HFpEF.

Kramer CM, et al; JACC In Press

### OBJECTIVE

Evaluate the long-term effects of tirzepatide on major adverse HF outcomes

### STUDY METHODS

**TOTAL NO. OF PATIENTS: 731**  
(129 centers in 9 countries)

**INCLUSION CRITERIA:**  
Mean BMI  $\sim$ 38 kg/m<sup>2</sup>; mean probability of HFpEF >80%; substantial limitations on health and exercise capacity

**STUDY DESIGN:**  
Randomized 1:1 to receive tirzepatide up to 15 mg subcutaneously weekly or placebo for median 104 weeks



**TIRZEPATIDE (N=364)**



**PLACEBO (N=367)**

### PRIMARY ENDPOINTS

**FEWER WORSENING HF EVENTS IN THE TIRZEPATIDE GROUP VS. THE PLACEBO GROUP (HAZARD RATIO, 0.54; 95% CI, 0.34-0.85), WITH NO DIFFERENCE IN CARDIOVASCULAR DEATH.**

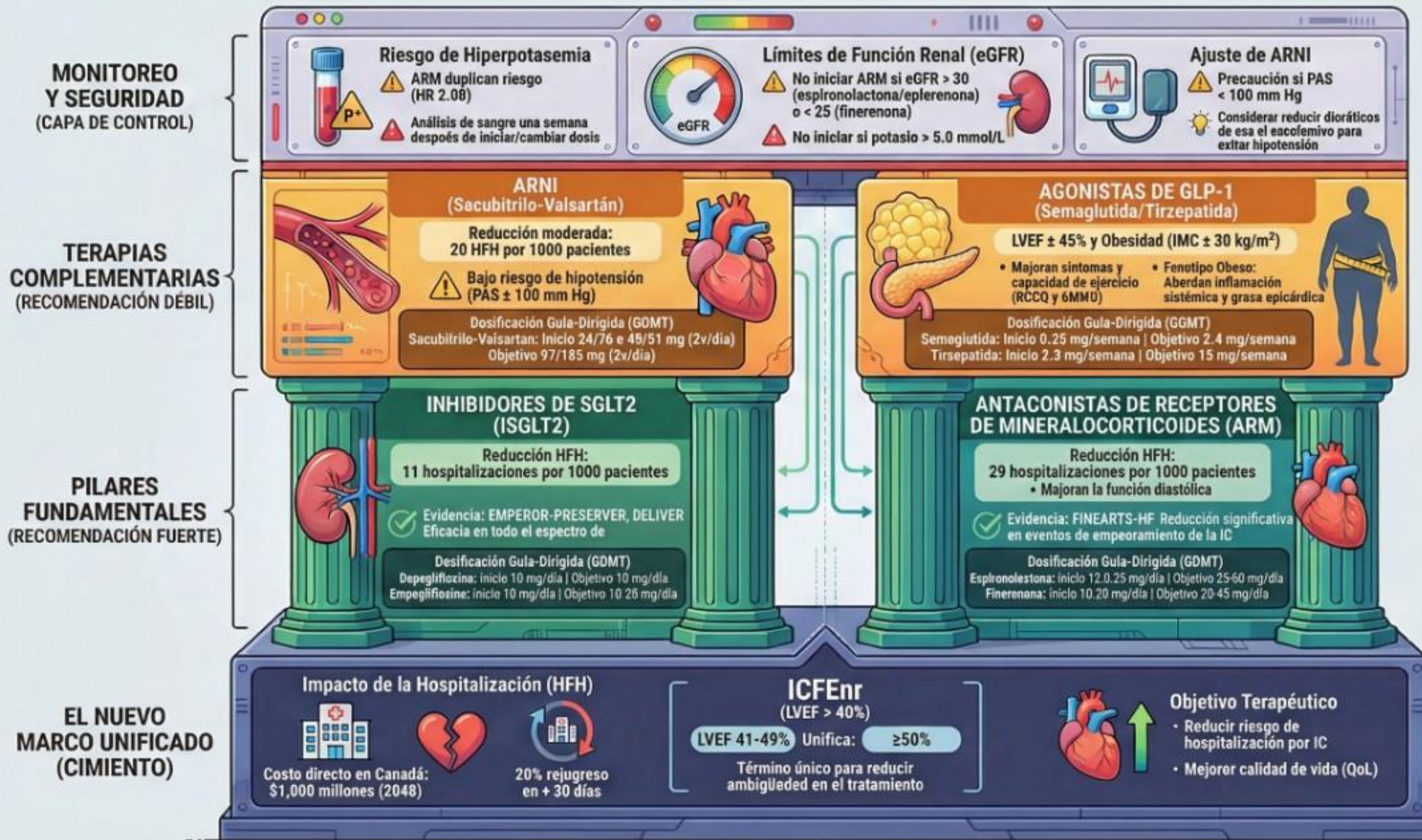
### CONCLUSION

Tirzepatide reduced the risk of cardiovascular death or worsening HF and improved health status in patients with HFpEF and obesity.



Looking for more research on this topic?  
Visit JACC to read the full article.

# Guía 2025: Manejo Farmacológico de la ICFEnr (LVEF > 40%)



# Caso Clínico 3

- Paciente: Masculino, 52 años.
- Motivo de consulta: Control de salud rutinario. Refiere astenia leve y aumento de peso progresivo (8 kg en el último año) a pesar de "comer lo mismo".
- Antecedentes Familiares: Padre con IAM a los 55 años. Madre con DM2 y ERC en diálisis.
- 
- 2. Antecedentes Personales
- Hipertensión arterial (HTA) diagnosticada hace 4 años. Dislipidemia.
- Tratamiento actual: Lisinopril 20 mg/día, Atorvastatina 20 mg/día.
- Estilo de vida: Trabajo administrativo (8-10 horas sentado), tabaquismo activo (índice tabáquico: 12 paquetes/año).



- 3. Examen Físico
- Signos Vitales: PA: 142/88 mmHg | FC: 76 lpm | SatO2: 96%.
- Peso: 108 kg | Talla: 1.72 m.
- IMC: 36.5 kg/m<sup>2</sup> (Obesidad Grado II).
- Perímetro abdominal: 112 cm.
- Hallazgos: Presencia de \*Acanthosis nigricans\* en cuello y axilas



- . Datos de Laboratorio
- Glucosa en ayunas | 158 mg/dL | 70 - 100 mg/dL |
- HbA1c | 8.2 % | < 5.7 % (Meta < 7%) |
- Colesterol LDL | 134 mg/dL | < 70 mg/dL (Riesgo alto) |
- Triglicéridos | 245 mg/dL | < 150 mg/dL |
- Creatinina / eGFR | 1.1 mg/dL / 82 ml/min | eGFR > 90 ml/min |
- Relación Albúmina/Creatinina (UACR) | 45 mg/g | < 30 mg/g (Microalbuminuria) |
- ALT / AST | 58 / 42 U/L | < 40 U/L |

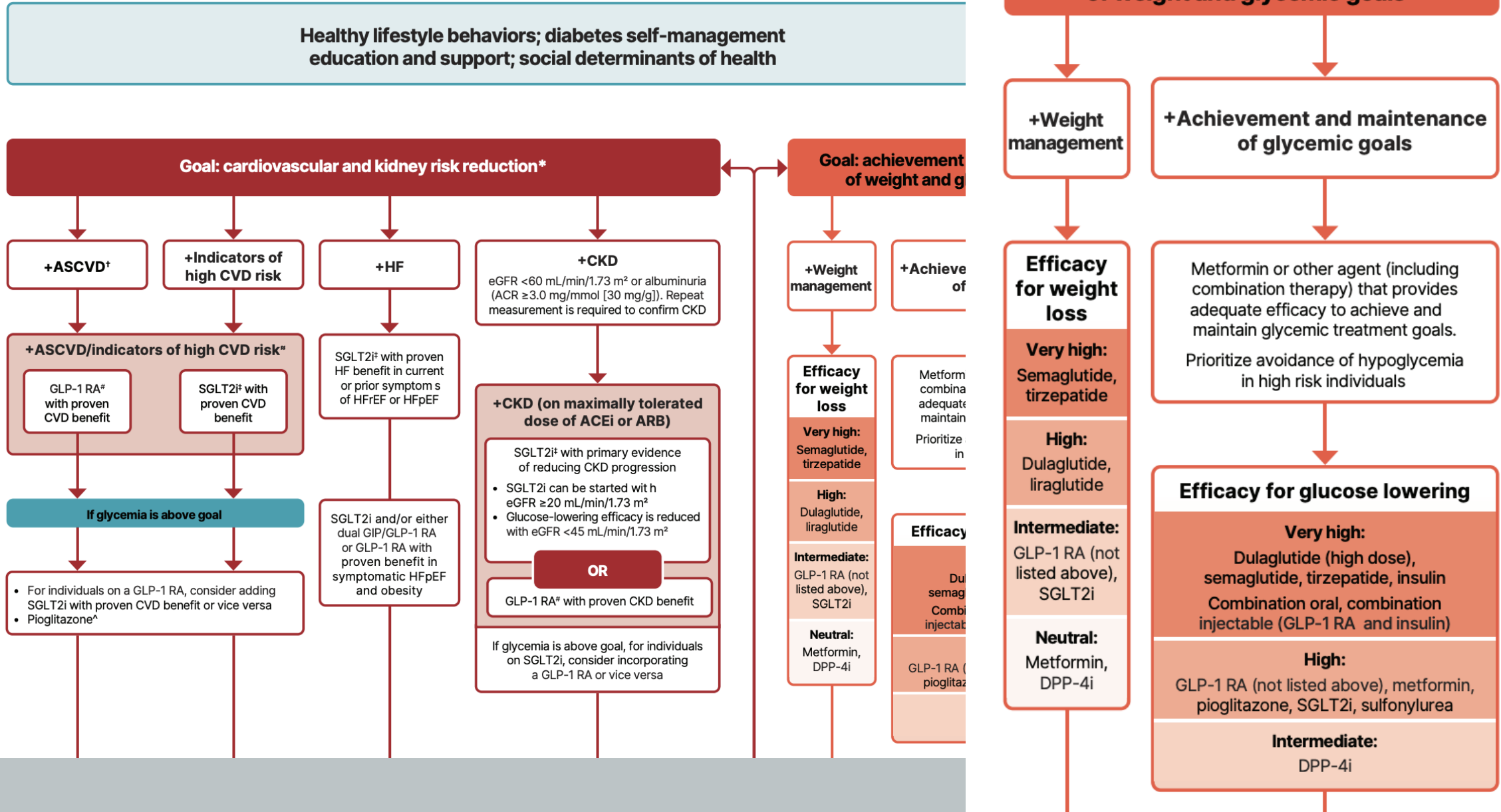


- 5. Diagnóstico
- 1. Diabetes Mellitus Tipo 2 de reciente diagnóstico.
- 2. Obesidad Clase II.
- 3. Enfermedad Hepática Esteatótica asociada a Disfunción Metabólica (MASLD).
- 4. Enfermedad Renal Diabética Estadio A2 (por microalbuminuria).



# Use of glucose-lowering medications in the management of type 2 diabetes

(For recommendations for specific conditions, including non-glucose-lowering medications, refer to pertinent sections)



# COMPARACION DIRECTA

- En SURPASS 2 , TIRZEPATIDA fue superior a SEMA 1mg, tanto para HbA1c como para peso.
- HbA1c: -2%, -2,4%, -2,3% (T 5/10/15 mg) vs - 1,86% S 1mg)
- Peso: reducción mayor con T vs S  
-7,6 kg, -9,3 kg , -11,2 Kg con (5,10 y 15 mg a favor de T contra 5,7 kg de S.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

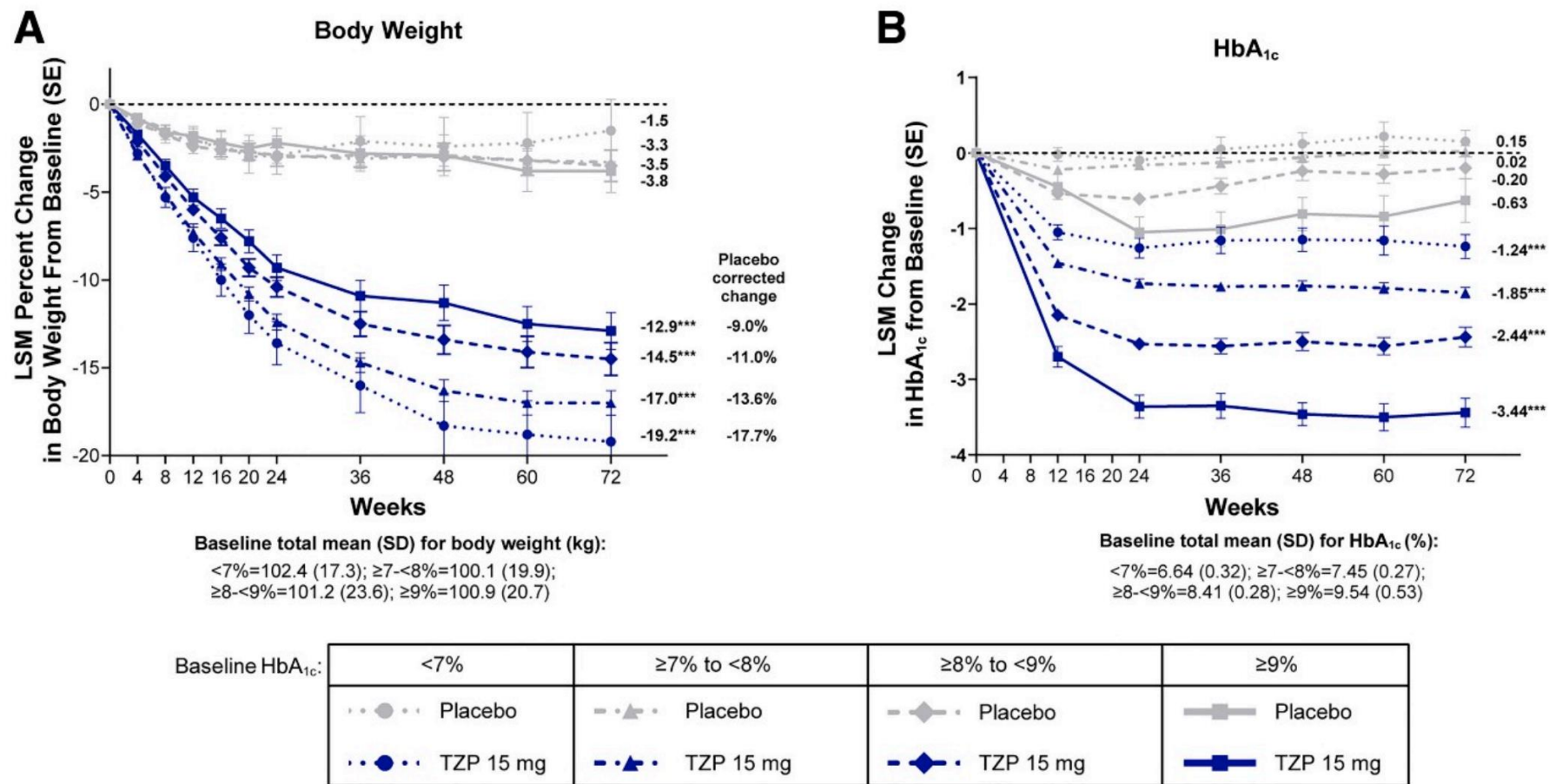
ORIGINAL ARTICLE

## Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes

Juan P. Frías, M.D., Melanie J. Davies, M.D., Julio Rosenstock, M.D.,  
Federico C. Pérez Manghi, M.D., Laura Fernández Landó, M.D.,  
Brandon K. Bergman, Pharm.D., Bing Liu, Ph.D., Xuewei Cui, Ph.D.,  
and Katelyn Brown, Pharm.D., for the SURPASS-2 Investigators\*

ABSTRACT





**Figure 1**—TZP 15 mg was associated with significant decreases in body weight (A) and HbA<sub>1c</sub> (B) across baseline HbA<sub>1c</sub> categories in SURMOUNT-2. Data from participants in the modified intent-to-treat population efficacy analysis set with a nonmissing baseline value and ≥1 nonmissing postbaseline value of the response variable are included in the analysis. Statistical analysis was performed using a mixed-model repeated measure for postbaseline measures including country, sex, baseline value, type of antihyperglycemic medication used, treatment, visit, and treatment by visit, plus baseline age and type 2 diabetes duration for the percent body weight change model only, for each of the baseline HbA<sub>1c</sub> groups. ANOVA was used for baseline measures. \*\*\**P* < 0.001 vs. placebo within baseline HbA<sub>1c</sub> category. LSM, least squares means.



## OBJETIVOS GLUCEMICOS

---

HbA1c **<7%: 82-86%** con T  
vs **79%** con S.

---

HbA1c **<6,5%: 69-80%**  
con T vs **64%** con S.

---

HbA1c **<5,7%: 27-46%**  
con T vs **19%** con S.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes

Juan P. Frías, M.D., Melanie J. Davies, M.D., Julio Rosenstock, M.D.,  
Federico C. Pérez Manghi, M.D., Laura Fernández Landó, M.D.,  
Brandon K. Bergman, Pharm.D., Bing Liu, Ph.D., Xuewei Cui, Ph.D.,  
and Katelyn Brown, Pharm.D., for the SURPASS-2 Investigators\*

ABSTRACT



# SIN COMPARACION DIRECTA ENTRE AMBOS ENSAYOS

## STEP 2 68 SEMANAS

- SEMAGLUTIDA **2,4 MG**
- CAMBIO MEDIO DE PESO – **9,6 %**

## SURMONT 2 72 SEMANAS

- TIRZEPATIDA **10/15 MG**
- CAMBIO MEDIO DE PESO – **12,8 % Y -14,7%.**

THE LANCET

Search for...

ARTICLES · Volume 397, Issue 10278, P971-984, March 13, 2021

[Download Full Issue](#)

Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial

Melanie Davies, MD<sup>a,b</sup> · Louise Færch, MD<sup>c</sup> · Ole K Jeppesen, MSc<sup>c</sup> · Arash Pakseresht, MD<sup>c</sup> · Sue D Pedersen, MD<sup>d</sup> · Leigh Perreault, MD<sup>e</sup> · et al. [Show more](#)

[Affiliations & Notes](#) [Article Info](#) [Linked Articles \(1\)](#)

THE LANCET

Search for...

ARTICLES · Volume 402, Issue 10402, P613-626, August 19, 2023

[Download Full Issue](#)

Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial

Prof W Timothy Garvey, MD<sup>a</sup> · Juan P Frias, MD<sup>b</sup> · Ania M Jastreboff, MD<sup>c</sup> · Prof Carel W le Roux, MD<sup>d,e</sup> · Prof Naveed Sattar, MD<sup>f</sup> · Diego Aizenberg, MD<sup>g</sup> · et al. [Show more](#)

[Affiliations & Notes](#) [Article Info](#) [Linked Articles \(1\)](#)





ARTICLES · Volume 397, Issue 10278, P971-984, March 13, 2021

Download Full Issue

Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial

Melanie Davies, MD <sup>a,b</sup> · Louise Færch, MD <sup>c</sup> · Ole K Jeppesen, MSc <sup>c</sup> · Arash Pakseresht, MD <sup>c</sup> · Sue D Pedersen, MD <sup>d</sup> · Leigh Perreault, MD <sup>e</sup> · et al. Show more

Affiliations & Notes Article Info Linked Articles (3)



ARTICLES · Volume 402, Issue 10402, P613-626, August 19, 2023

Download Full Issue

Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial

Prof W Timothy Garvey, MD <sup>a</sup> · Juan P Frias, MD <sup>b</sup> · Ania M Jastreboff, MD <sup>c</sup> · Prof Carel W le Roux, MD <sup>d,e</sup> · Prof Naveed Sattar, MD <sup>f</sup> · Diego Aizenberg, MD <sup>g</sup> · et al. Show more

Affiliations & Notes Article Info Linked Articles (3)

- **Semaglutida (STEP-2)**: los análisis de composición corporal en estudios de GLP-1 muestran que **la mayor parte de la pérdida es grasa**, aunque hay pérdida de masa magra asociada a la pérdida total de peso.

- **Tirzepatide (SURMOUNT-2)**
- la reducción de peso incluye **principalmente grasa**, con efectos gastrointestinales y discontinuaciones similares a otros agonistas **incretínicos**.



**Principales  
publicaciones  
SURPASS**

**SURPASS-1:** tirzepatida vs. placebo en DM2 sin tratamiento previo con insulina. (*Lancet*, 2021).

**SURPASS-2:** tirzepatida vs. semaglutida en DM2. (*NEJM*, 2021).

**SURPASS-3:** tirzepatida vs. insulina degludec. (*Lancet*, 2021).

**SURPASS-4:** tirzepatida vs. insulina glargina en pacientes con alto riesgo cardiovascular. (*Lancet*, 2021).

**SURPASS-5:** tirzepatida + insulina glargina vs. placebo + insulina glargina. (*Diabetes Care*, 2022).



## Obesidad y diabetes

- Tirzepatida mostró en **SURPASS** y en estudios de obesidad (SURMOUNT) pérdidas de peso superiores y mejor control glucémico que semaglutida.



# Achieving Normoglycemia With Tirzepatide: Analysis of SURPASS 1–4 Trials

Julio Rosenstock, Luis Vázquez, Stefano Del Prato, Denise Reis Franco, Govinda Weerakkody, Biyue Dai, Laura Fernández Landó, Brandon K. Bergman, and Angel Rodríguez

*Diabetes Care* 2023;46(11):1986–1992 | <https://doi.org/10.2337/dc23-0872>

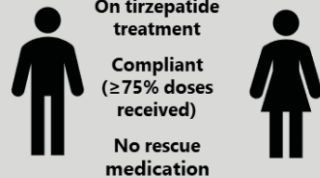
## Achieving Normoglycemia With Tirzepatide: Analysis of SURPASS 1–4 Trials

Tirzepatide, a novel single-molecule GIP/GLP-1 receptor agonist approved for the treatment of T2D, demonstrated robust improvements in glycemic control and body weight in adults with T2D in the SURPASS clinical program

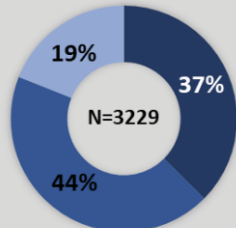
### Patient population

SURPASS 1-4 Trials (N=3229)

54% male 46% female



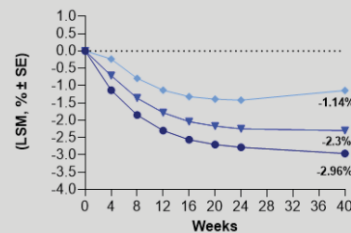
HbA<sub>1c</sub> subsets at week 40



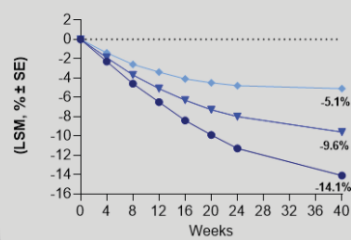
Group 1: Achieved HbA<sub>1c</sub> >6.5%  
Group 2: Achieved HbA<sub>1c</sub> 5.7–6.5%  
Group 3: Achieved HbA<sub>1c</sub> <5.7%

### Key Results

HbA<sub>1c</sub> change from baseline (%)



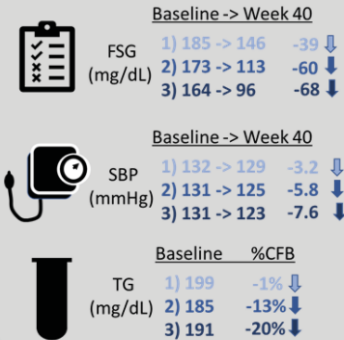
Weight change from baseline (%)



### Predictors of Response

- Younger
- Shorter T2D duration
- Lower baseline HbA<sub>1c</sub>
- On metformin only

### Changes in cardiometabolic risk parameters



### Safety

Rates of AE Reporting by HbA<sub>1c</sub> subset

Group	1	2	3
SAEs	5.1%	3.6%	4.1%
TEAEs	57%	62%	63%
GI AEs	32%	39%	42%

### Hypoglycemia Reporting

Of patients achieving HbA<sub>1c</sub> of <5.7%

- 98.5% did so without level 2/3 hypoglycemia
- 91% did so without level 1 hypoglycemia



Conclusion: Normoglycemia was achieved in a significant proportion of participants, without an increase in the risk of hypoglycemia, and was associated with an overall improvement in markers of metabolic health

## PUNTOS DESTACADOS DEL ARTÍCULO

- Una proporción significativa de los participantes tratados con tirzepatida en el programa clínico SURPASS logró normogluemia (HbA1c <5,7%).
- Nuestro objetivo fue caracterizar a los pacientes que alcanzaron una HbA1c <5,7% y evaluar los cambios en los marcadores clínicos asociados con la salud cardiometabólica a largo plazo.
- Los participantes tratados con tirzepatida que alcanzaron una HbA1c <5,7% eran ligeramente más jóvenes, con una menor duración de la diabetes y un valor de HbA1c más bajo al inicio. Además, mostraron mayores mejoras en múltiples marcadores metabólicos sin un mayor riesgo de hipogluemia.
- La normalización de los niveles de glucosa en el contexto de una mejora metabólica más amplia puede convertirse en un objetivo alcanzable en personas con diabetes tipo 2.



## Effect of Semaglutide Glycemia in People Diabetes in the SEL

Steven E. Kahn, John E. Deanfield, Helen M. Colhoun, Robert F. Kushner, Irene M. Hramiak, Ania M. Jastrebo, Francisco J. Tinahones, A. Michael

Diabetes Care 2024;47(8):1350–1359 | [ht](#)

