

SESIÓN BIBLIOGRÁFICA 29/11/2024

ESMERALDA PALMIER PELÁEZ

Medicina Interna

Hospital Universitario de León

INSULINA SEMANAL

Endocrine Reviews, 2024, **45**, 379–413
<https://doi.org/10.1210/endrev/bnad037>
Advance access publication 16 January 2024

Review



The Basis for Weekly Insulin Therapy: Evolving Evidence With Insulin Icodec and Insulin Efsitora Alfa

Julio Rosenstock,^{1,*}  Rattan Juneja,² John M. Beals,² Julie S. Moyers,² Liza Ilag,² and Rory J. McCrimmon³

¹Velocity Clinical Research at Medical City, Dallas, TX 75230, USA

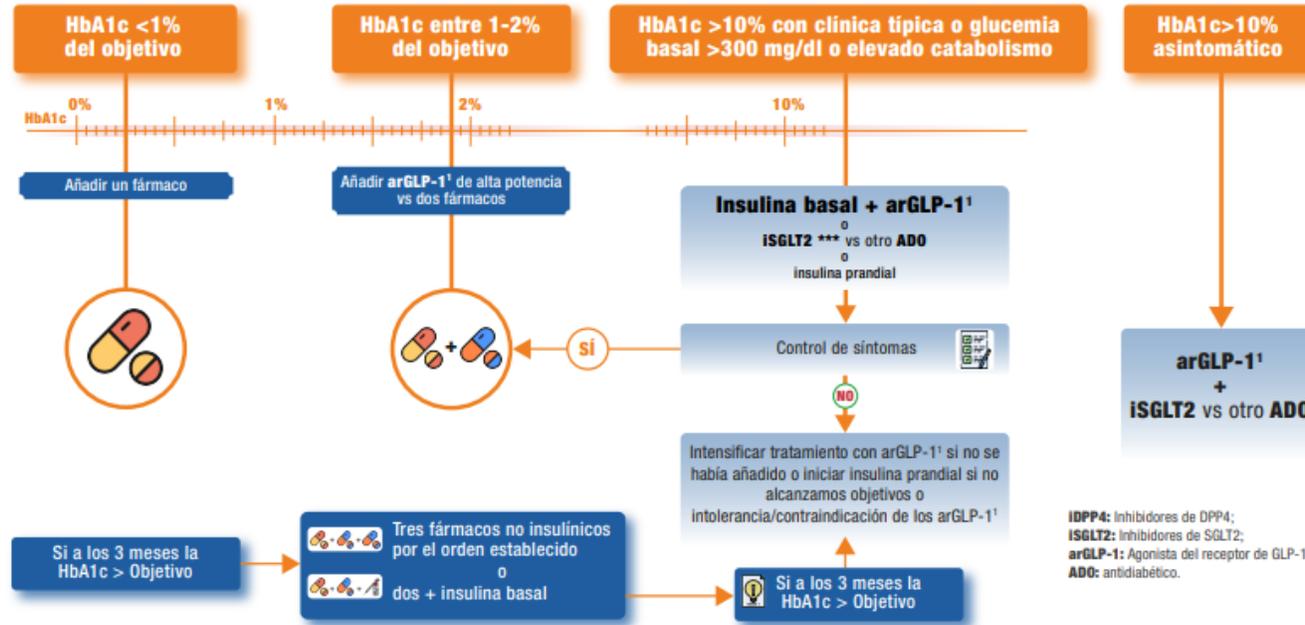
²Lilly Diabetes and Obesity, Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46225, USA

³School of Medicine, University of Dundee, Dundee DD1 9SY, Scotland, UK

Correspondence: Julio Rosenstock, MD, Velocity Clinical Research at Medical City, 7777 Forest Ln, C-685, Dallas, TX 75230, USA.

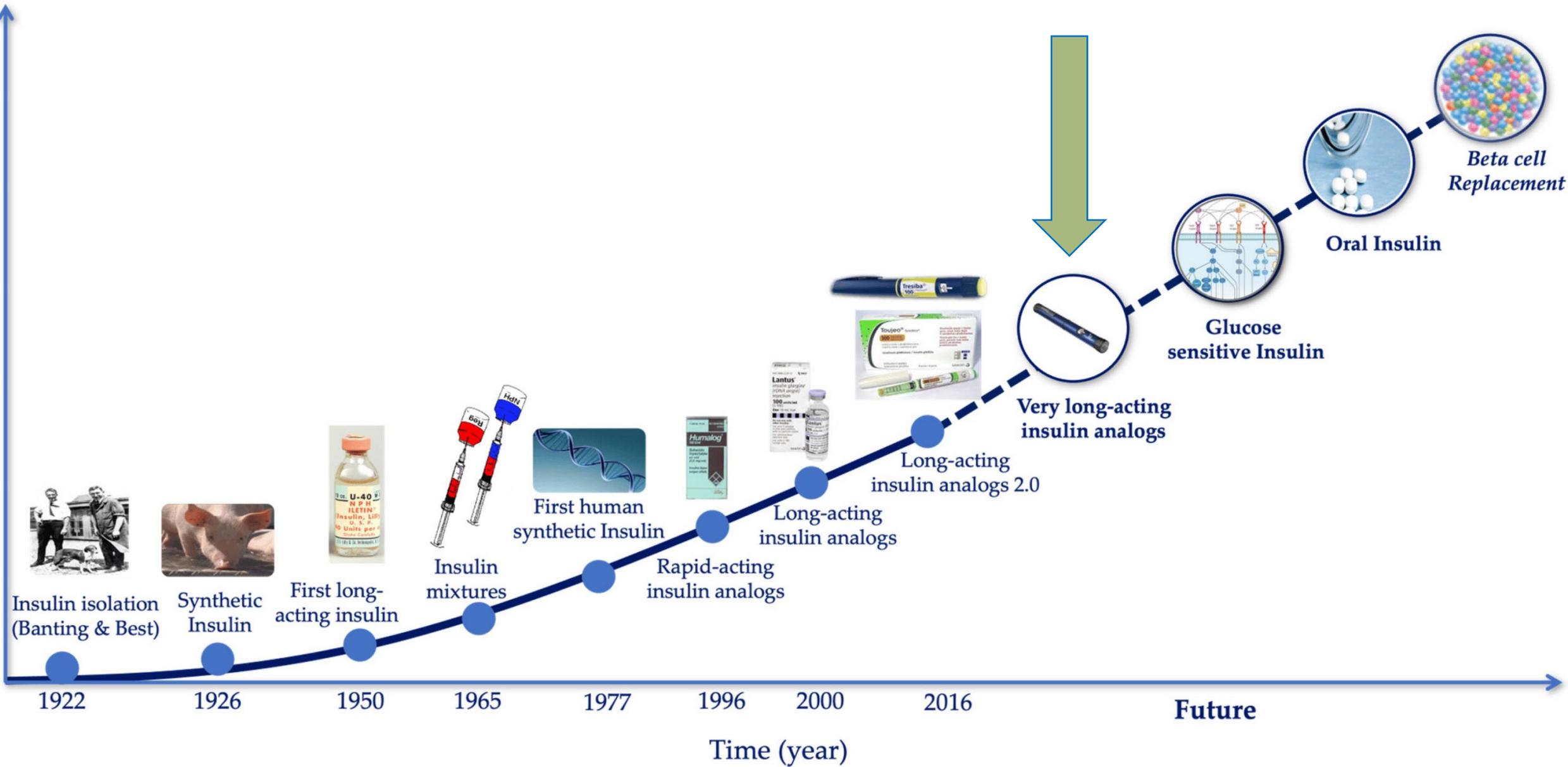
Email: juliorosenstock@dallasdiabetes.com.

Recomendaciones para el tratamiento de la DM2 según las cifras de HbA1c



IDPP4: Inhibidores de DPP4;
ISGLT2: Inhibidores de SGLT2;
arGLP-1: Agonista del receptor de GLP-1.
ADO: antidiabético.

Advances



Atributos de insulina basal ideal

- Poseer un perfil farmacocinético que controle continuamente la producción de glucosa basal (más fisiológico)
- Poseer un perfil farmacocinético y de farmacodinamia que minimice la variabilidad diaria (más predecible)
- Imitar el gradiente de insulina hepática/periférica observado con la insulina endógena (más fisiológico), minimizando así la sobreinsulinización del tejido extrahepático y atenuando el riesgo de hipoglucemia (más seguro)
- Reducir la frecuencia de las inyecciones (mayor aceptación, adherencia y persistencia)
- Simplificar la dosificación (mayor adherencia y persistencia)
- Responder a los cambios en la glucosa (más fisiológico)

TIPO DE INSULINA			VIALES	PLUMAS	Inicio	Pico máx	Duración	Aspecto	
P R A N D I A L	ULTRARRÁPIDAS	FAST ASPART	Fiasp®	Fiasp FlexTouch®	5-10 min	1-2 h	2-4 h	Claro	
		ASPART	NovoRapid®	NovoRapid Flexpen®	10-15 min				
		GLULISINA	Apidra®	Apidra Solostar®					
		LISPRO	100	Humalog®					Humalog KwikPen®
	200		(No disponible)	Humalog KwikPen® 200					
RÁPIDAS		Actrapid® Humulina Regular®	Actrapid Innolet®	30 min	2 – 4 h	5-8 h	Claro		
B A S A L	INTERMEDIAS	NPH	Insulatard® Humulina NPH®	Insulatard FlexPen® Humulina NPH KwikPen®	2 h	4 – 8 h	12 h	Turbio	
	PROLONGADAS	GLARGINA	100	Lantus®	Lantus Solostar®	1-2 h	Sin pico	20-24 h	Claro
			100 biosimilar	(No disponible)	Abasaglar KwikPen®	1-2 h	Sin pico	20-24 h	Claro
				(No disponible)	Semglee®	1-2 h	Sin pico	20-24 h	Claro
			300	(No disponible)	Toujeo Solostar® Toujeo DoubleStar®	3-4 h	Sin pico	24-36 h	Claro
		DETEMIR	(No disponible)	Levemir Flexpen® Levemir Innolet®	1-2 h	Sin pico	12-18 h	Claro	
	DEGLUDEC	(No disponible)	Tresiba FlexTouch® 100 Tresiba FlexTouch® 200	1-2 h	Sin pico	24-42 h	Claro		
M E Z C L A S	Con insulina humana	RÁPIDA + NPH	Mixtard 30® Humulina 30:70®	Mixtard 30 Innolet® Humulina 30:70 KwikPen®	30 min	Doble	12 h	Turbio	
	Con análogos de insulina	ASPART + NPA		NovoMix 30 Flexpen® NovoMix 50 Flexpen® NovoMix 70 Flexpen®	10-15 min	Doble	12 h	Turbio	
		LISPRO + NPL		Humalog Mix 25 KwikPen® Humalog Mix 50 KwikPen®	10-15 min	Doble	12 h	Turbio	

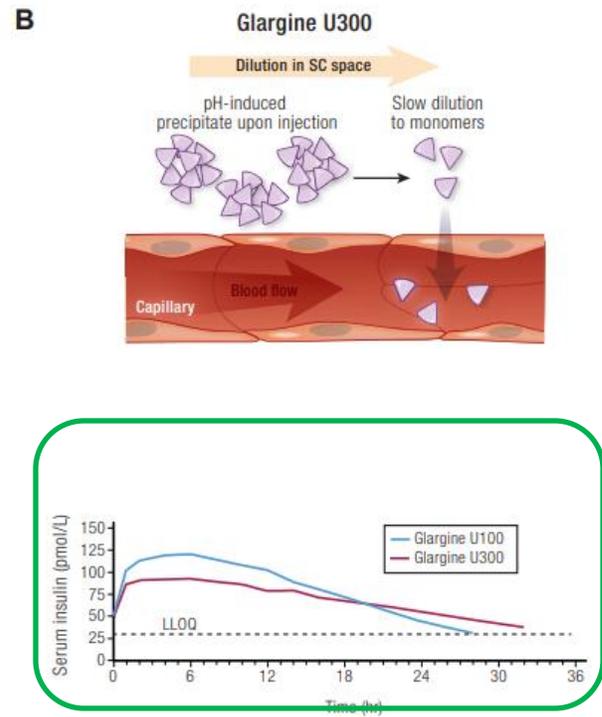
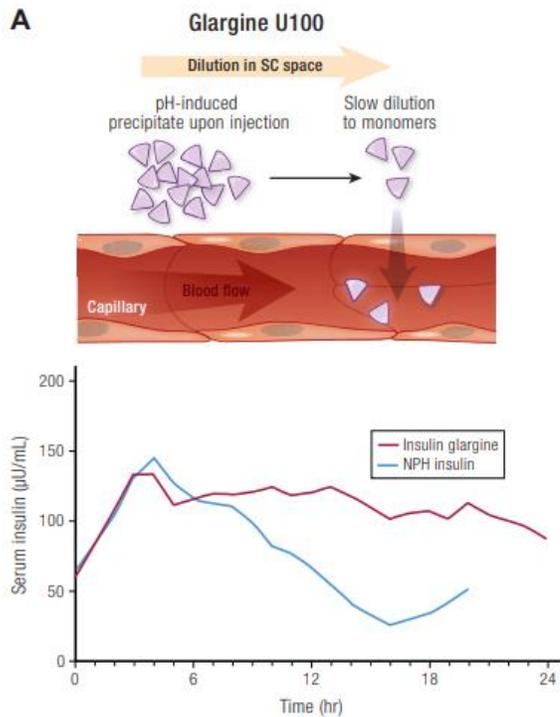
INSULINAS BASALES EXÓGENAS

Tres desafíos:

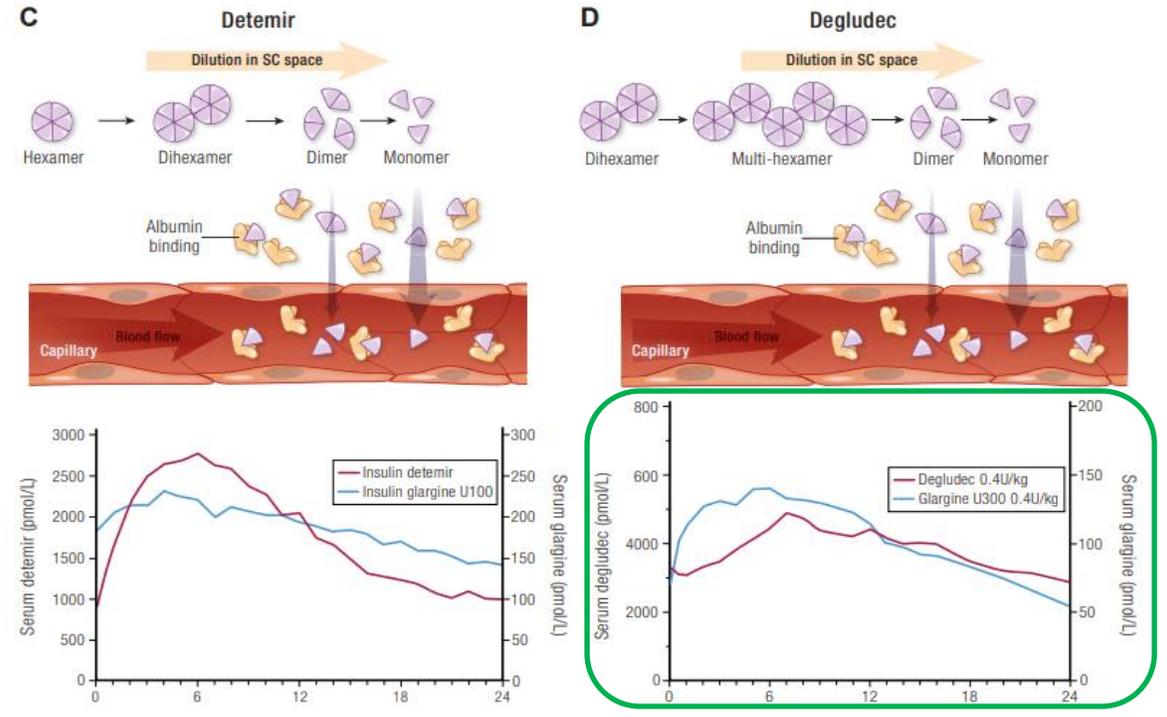
1. Duración de acción
2. Variabilidad de la absorción SC de día a día y/o dentro del día
3. Riesgo de hipoglucemia, especialmente en horas nocturnas

Modificación en la insulina basal → ralentizar liberación de insulina a la circulación

Cambiar punto isoeléctrico → precipite en pH neutro en el depósito SC

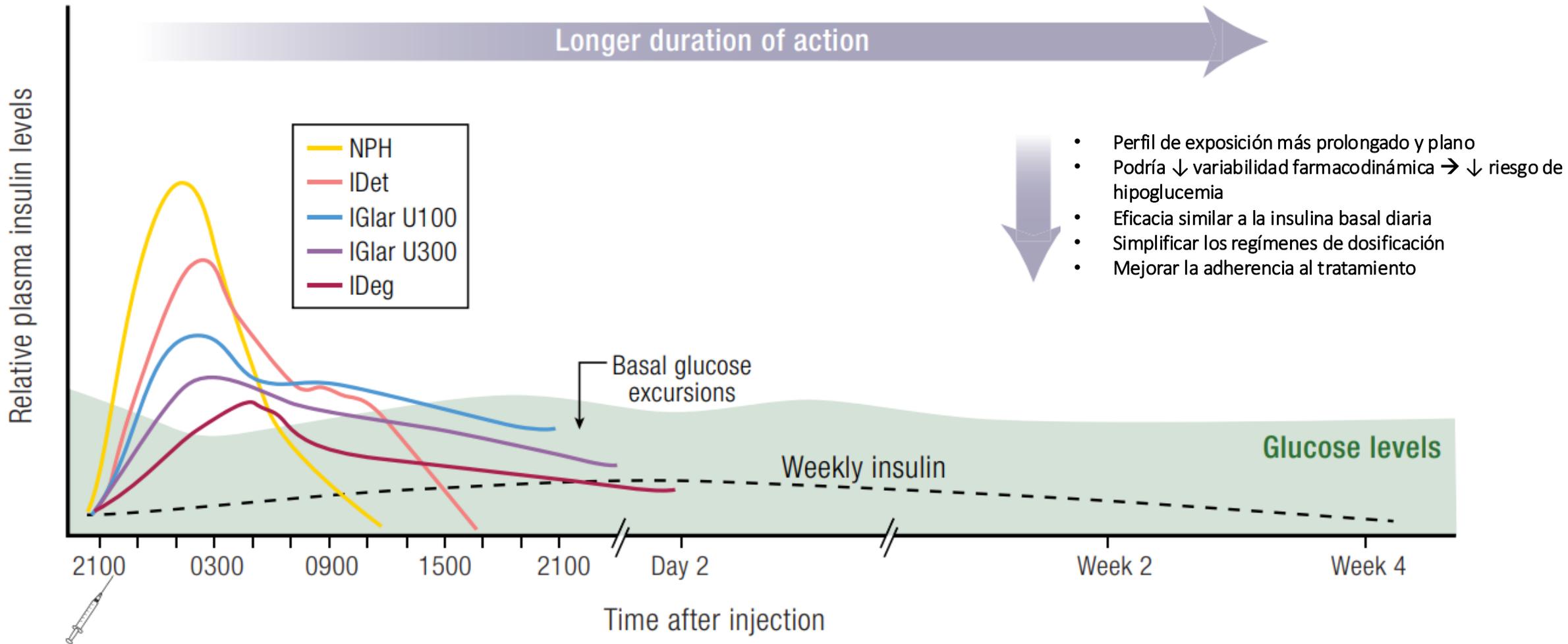


Formación de hexámeros y unión reversible a albúmina sérica



Once daily basal insulins*

Once weekly basal insulins*



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 27, 2023

VOL. 389 NO. 4

Weekly Icodec v



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



Julio Rosenstock, M.D.,
Bo Liang, M.D., P
Roberto Trevisan, M.D.

ORIGINAL ARTICLE

f X in ✉

Insulin Efsitora versus Degludec in Type 2 Diabetes without Previ

Authors: Carol Wysham, M.D.,
Kiyosue, M.D., Ph.D., Dominik
Gonçalves, M.D., for the QWIN
Published September 10, 2024



Once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec as part of a basal-bolus regimen in individuals with type 1 diabetes (ONWARDS 6): a phase 3a, randomised, open-label, treat-to-target trial



Lancet 2023; 402: 1636-47
Published Online
October 17, 2023
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02179-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02179-7)
See Comment page 1598

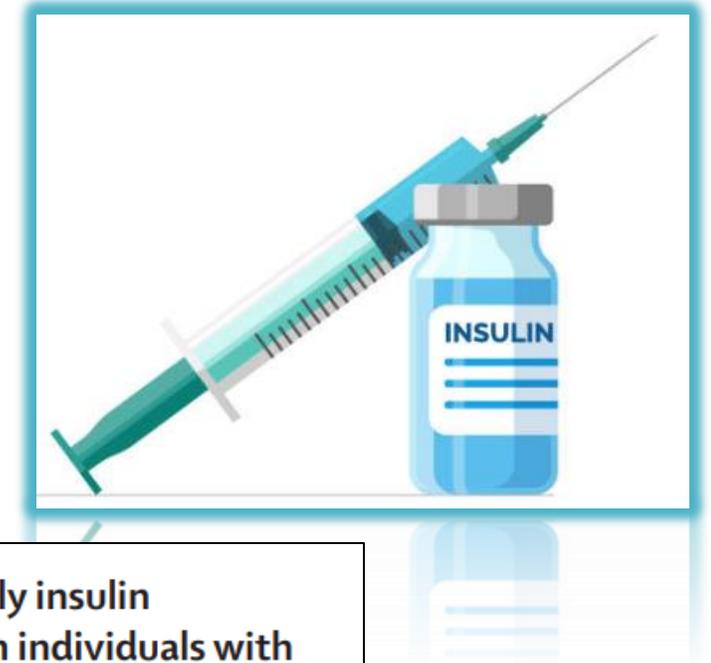
Received: 7 February 2024 | Revised: 19 March 2024 | Accepted: 23 March 2024
DOI: 10.1111/dom.15604

REVIEW ARTICLE

WILEY

Once-weekly insulin efsitora alfa: Design and rationale for the QWINT phase 3 clinical development programme

Richard M. Bergenstal MD¹ | Athena Philis-Tsimikas MD² |
Carol Wysham MD³ | Molly C. Carr MD⁴ | Juliana M. Bue-Valleskey MS⁴ |
Fady T. Botros PhD⁴ | Thomas Blevins MD⁵ | Julio Rosenstock MD⁶



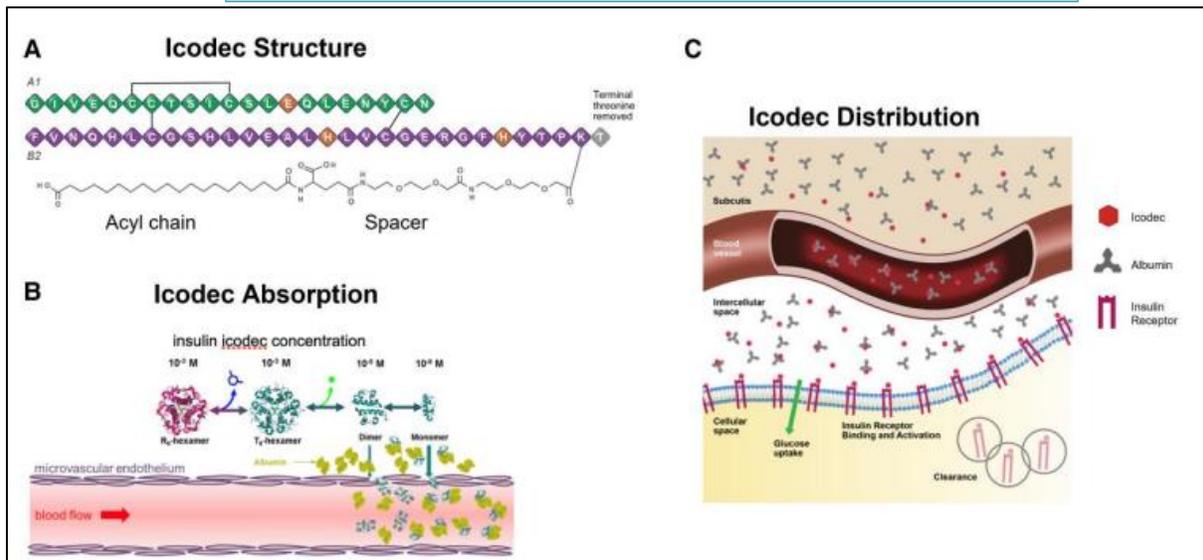
- INSULINA ICODEC
- INSULINA EFSITORA ALFA

Insulinas basales de acción ultra prolongada

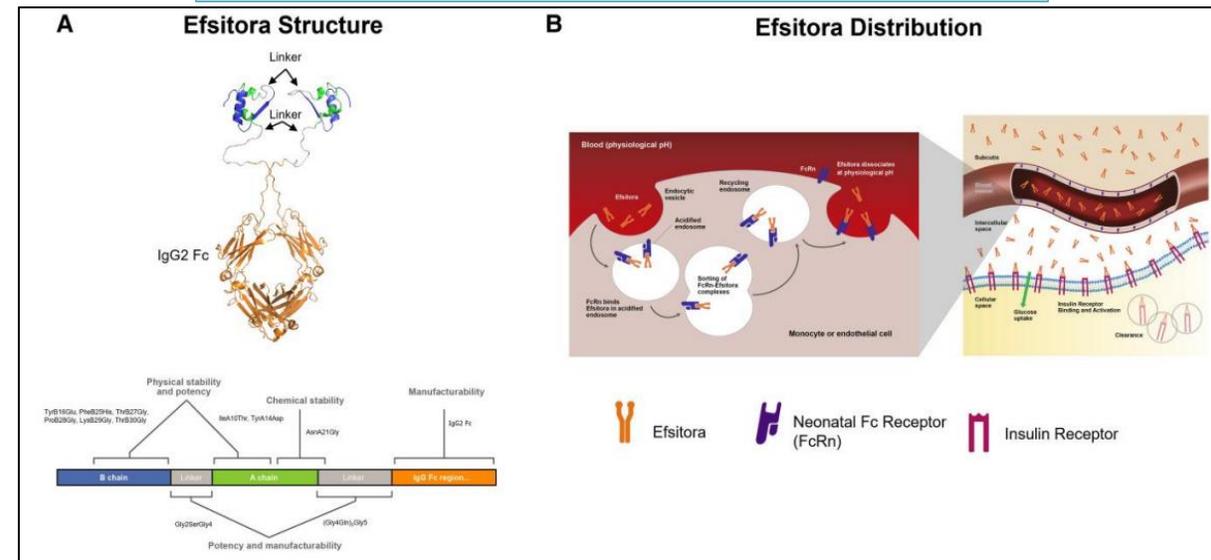
Prolongar la actividad basal: extender el perfil de acción temporal, retardar el aclaramiento y controlar la exposición tisular, creando un **RESERVORIO CIRCULANTE DE INSULINA** que produce **LIBERACIÓN SOSTENIDA DE INSULINA ACTIVA**.

- Atenuación de de la afinidad de unión al receptor de insulina, lo que modula la depuración mediada por el R'
- Aumento de peso molecular mediante estrategias de unión a albúmina sérica (icodec) para prolongar la semivida plasmática; y unión del dominio Fc al receptor Fc neonatal (efsitora), utilizando también su sistema de reciclaje.

INSULINA ICODEC (Vm 8d)

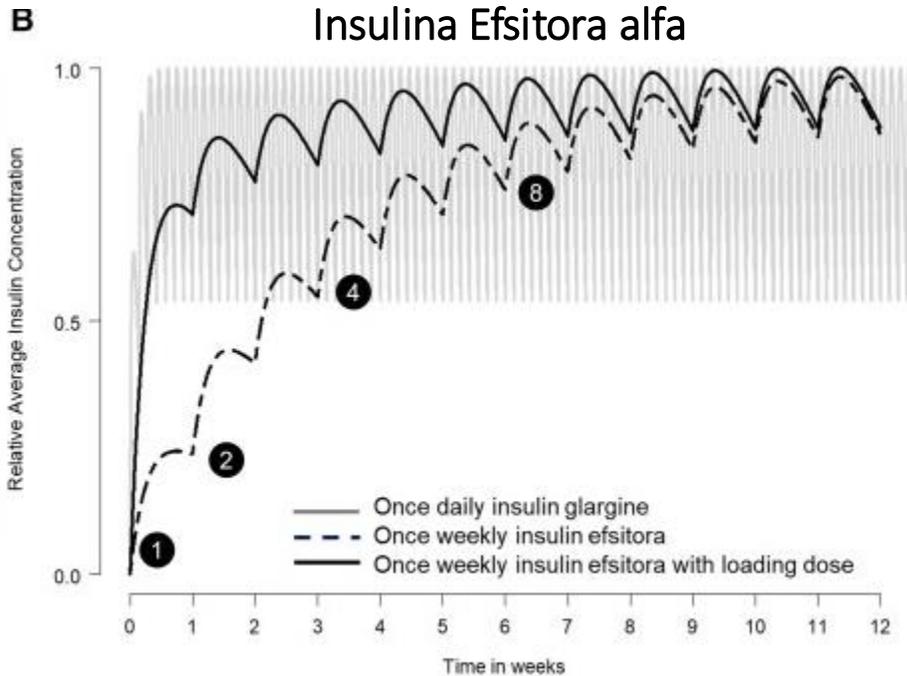
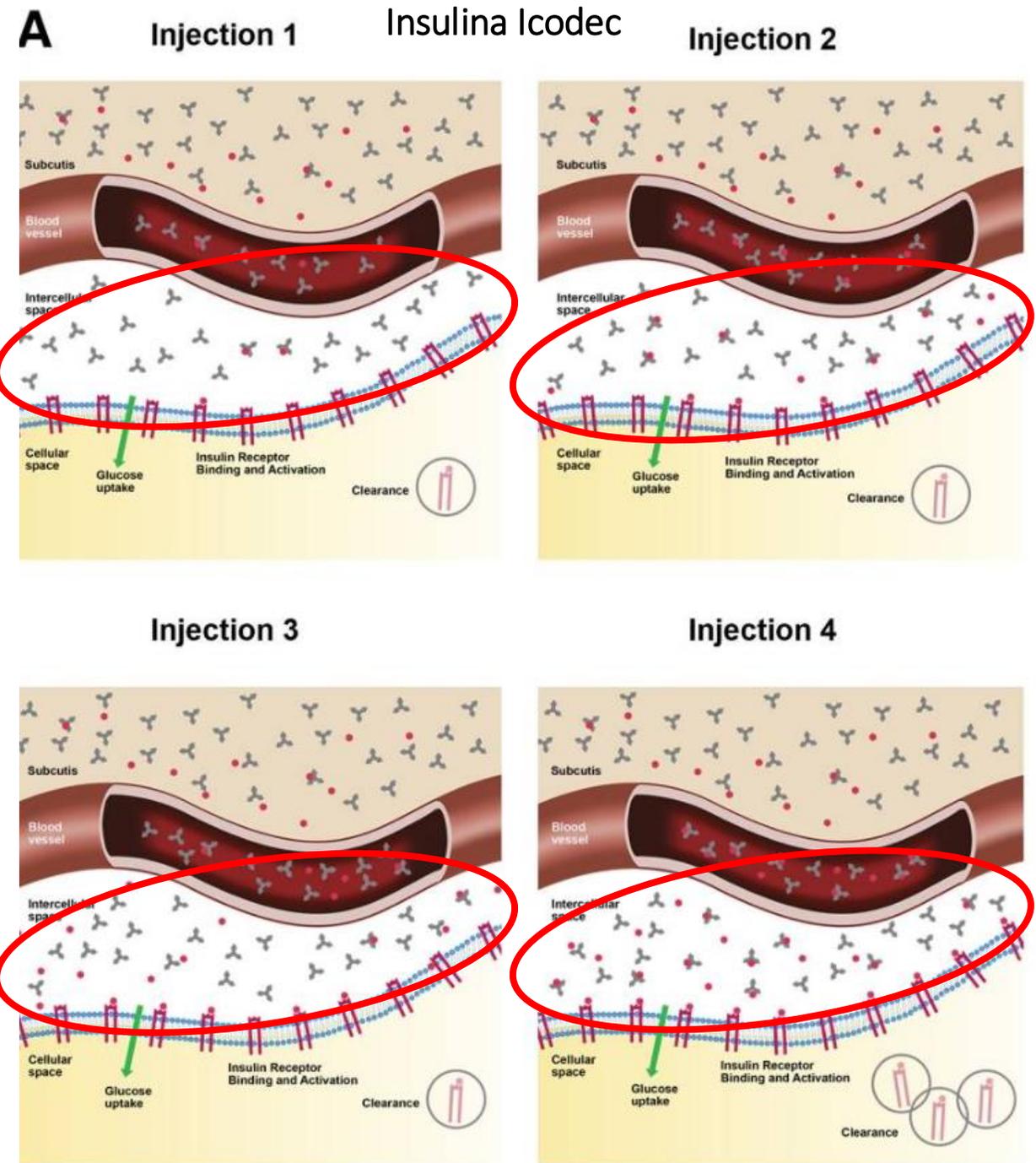


INSULINA EFSITORA ALFA (Vm 17d)



Con cada inyección semanal, se produce **acumulación en espacio intercelular** → **Reservorio**

Tras 5º dosis semanales con Icodec y 8º dosis semanales con Efsitora alfa (**acelerar con dosis de carga) se consigue alcanzar **“estado estable” de la insulina**.



INSULINA ICODEC

Programa en fase 3, denominado **ONWARDS** con 6 ensayos clínicos que evalúan **eficacia y seguridad** de Insulina Icodec vs Insulina basal diaria.

	ONWARDS 1	ONWARDS 3	ONWARDS 5	ONWARDS 2	ONWARDS 4	ONWARDS 6
Clinicaltrials.gov No.	Dosis inicial 70UI/semana			Dosis total diaria de insulina previa x7 + dosis carga inicial (50% (100% DM1) del total)		
Population	T2D, insulin naive			T2D, previously insulin-treated		T1D
Study status	Complete					
Key trial details						
Primary objective	Noninferiority in HbA _{1c} change from baseline compared to once-daily comparator					
Key secondary assessments	Superiority in TIR (70-180 mg/dL); superiority in HbA _{1c} change; rate and incidence of level 2 and 3 hypoglycemia events	Superiority in HbA _{1c} change; rate and incidence of level 2 and 3 hypoglycemia events	PRO measures; rate and incidence of level 2 and 3 hypoglycemia events	Superiority in HbA _{1c} change; TIR (70-180 mg/dL); PRO measures; rate and incidence of level 2 and 3 hypoglycemia events	Superiority in HbA _{1c} change; TIR (70-180 mg/dL); rate and incidence of level 2 and 3 hypoglycemia events	TIR (70-180 mg/dL); rate and incidence of level 2 and 3 hypoglycemia events
Randomized trial design	Open-label	Double-blind	Open-label with real-world elements	Open-label	Open-label	Open-label
No.	984	588	1085	526	582	583
Trial duration, wk	78	26	52	26	26	52
Main phase	52	26	52	26	26	26
Extension phase	26	—	—	—	—	26
Once-daily comparator	Glargine U100 10 UI	Degludec 10 UI	Degludec, Glargine U100, or Glargine U300	Degludec	Glargine U100	Degludec
Bolus insulin during study	—	—	—	—	<u>Aspart 2-4x daily</u>	<u>Aspart ≥2x daily</u>
Background medications	Noninsulin glucose-lowering agents			<u>± noninsulin glucose-lowering agents</u>		—
Technology employed in study	CGM	—	Digital dose titration app	CGM	CGM	CGM
Key inclusion criteria						
Demographics	Adults aged ≥ 18 y					
HbA _{1c} at screening, % (mmol)	7.0-11.0 (53.0-96.7)	7.0-11.0 (53.0-96.7)	>7.0 (>53.0)	7.0-10.0 (53.0-85.8)	7.0-10.0 (53.08-85.8)	<10.0 (<85.8)
BMI	≤40.0	≤40.0	—	≤40.0	≤40.0	—

Abbreviations: aspart, insulin aspart; BMI, body mass index; MDI, multiple daily injections; PRO, patient-reported outcome; T1D, type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes; TIR, time in range.

INSULINA ICODEC

A

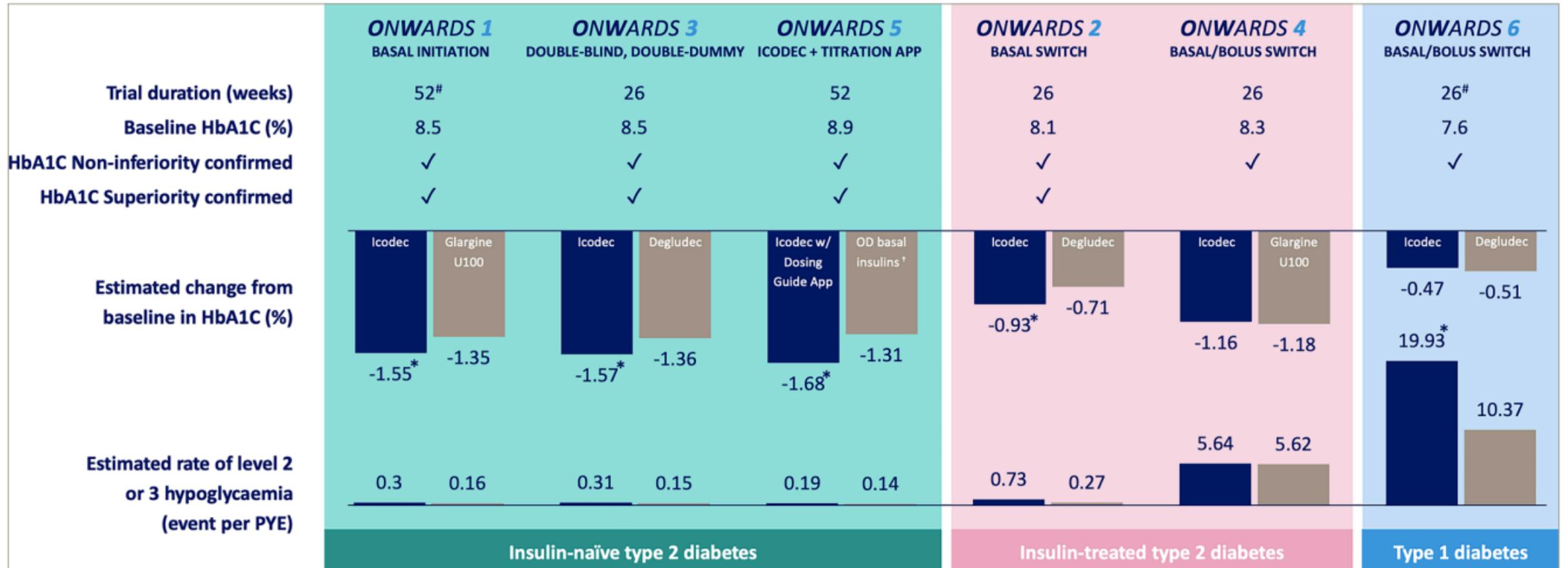
Prior basal insulin status	Icodec initial dosing		
	Week 1	Week 2	Week 3
Insulin naïve	70 U	70 U + titration as needed*	On-going titration as needed*
Prior basal insulin	10.5x daily basal dose	7x daily basal dose	7x daily basal dose + titration as needed*

↓

B

Pre-breakfast SMBG		Icodec weekly dose adjustment
Up-titration	Mean of SMBG values >7.2 mmol/L (>130 mg/dl)	+20 U
Target	Mean of SMBG values 4.4–7.2 mmol/L (80-130 mg/dl)	0 U
Down-titration	Lowest SMBG value <4.4 mmol/L (<80 mg/dl)	-20 U

INSULINA ICODEC



INSULINA EFSITORA ALFA

Estudios en fase 3. denominado **QWINT**. Consta de 5 ensayos clínicos que evalúan **eficacia y seguridad** de Insulina Efsitoria alfa vs Insulina basal diaria + hipoglucemiantes NO insulínicos.

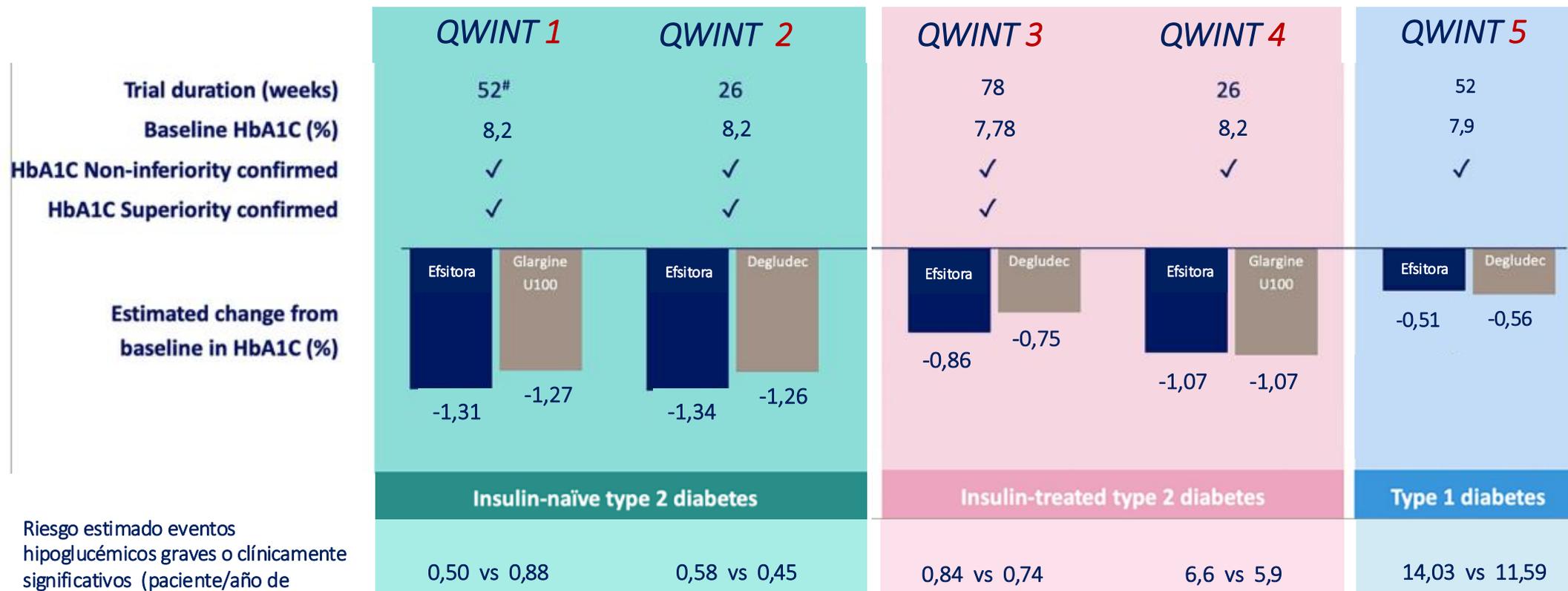
Table 2. Efsitora phase 3 trial design (QWINT 1-5)

	QWINT 1	QWINT 2	QWINT 3	QWINT 4	QWINT 5
Clinicaltrials.gov No.	NCT05662332	NCT05362058	NCT05275400	NCT05462756	NCT05463744
Population	T2D, insulin naive		T2D, previously insulin-treated		T1D
Key trial details					
Primary objective	Noninferiority in HbA _{1c} change from baseline compared to once-daily comparator				
Key secondary assessments	Superiority in HbA _{1c} change; rate and incidence of level 2 and 3 hypoglycemia; PRO measures	Superiority in HbA _{1c} change, TIR (70-180 mg/dL), and rate of nocturnal hypoglycemia; PRO measures	Superiority in HbA _{1c} change, TIR, and rate of nocturnal level 2 hypoglycemia	Superiority in HbA _{1c} and rate of nocturnal level 2 hypoglycemia	Superiority in HbA _{1c} , TIR (70-180 mg/dL), and rate of nocturnal level 2 hypoglycemia
Randomized trial design	Open-label	Open-label	Open-label	Open-label	Open-label
No.	670 ^a	912 ^a	986	670 ^a	692
Study start date	January 2023	June 2022	March 2022	August 2022	August 2022
Trial duration, wk	52	52	78	26	52
Main phase	52	52	26	26	26
Extension phase	—	—	52	—	26
Once-daily comparator	Glargine U100	Degludec	Degludec	Glargine U100	Degludec
Bolus insulin during study	—	—	—	Lispro	Lispro
Background medication	≥1 noninsulin glucose-lowering agent		0-3 noninsulin glucose-lowering agents	0-3 noninsulin glucose-lowering agents	—
Technology employed in study	—		CGM		
Key inclusion criteria					
Demographics	Adults aged ≥ 18 y				
HbA _{1c} at screening	7-10 (53.0-85.8)	7-10.5 (53.0-91.3)	6.5-10 (47.5-85.8)	7-10 (53.0-85.8)	7-10 (53.0-85.8)
BMI	—	≤45	≤45	≤45	≤35

Abbreviations: BMI, body mass index; CGM, continuous glucose monitoring; HbA_{1c}, glycated hemoglobin A_{1c}; MDI, multiple daily injections; PRO, patient-reported outcome; T1D, type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes; TIR, time in range.

^aEstimated enrollment.

INSULINA EFSITORA ALFA



Riesgo estimado eventos hipoglucémicos graves o clínicamente significativos (paciente/año de exposición)

CONCLUSIONES

- Ambas insulinas semanales parecen ser tan eficaces como las insulinas basales de una vez al día
- La frecuencia general de hipoglucemia clínicamente relevante es baja y las tasas de hipoglucemia de nivel 2 y 3 no son diferentes significativamente de las insulinas basales de una vez al día en personas con diabetes tipo 2.
- En personas con diabetes tipo 1, hay motivos para ser cautelosos hasta que haya más datos disponibles.



Potenciales ventajas de las insulinas administradas una vez por semana

- **Flexibilidad** en el tiempo de administración → perfil farmacocinético estable. Indulgentes con las dosis omitidas.
- **Simplicidad** en el tratamiento → cobertura basal constante, sobretodo por la noche y entre comidas, podría reducir la necesidades de bolos
- **Reducción carga de tratamiento** del paciente
 - reduciendo la carga de inyecciones en 313 inyecciones cada año -- > puede mejorar la adherencia y la persistencia a la terapia con insulina
 - Una vez en estado estable, la frecuencia de las pruebas de glucosa en sangre también puede reducirse
- Disminuye la **variabilidad glucémica**
- **Ayudas digitales** como las aplicaciones de guía de dosificación: pueden reducir las barreras en la terapia con insulina y se ha demostrado que algunas de estas tecnologías disponibles en la actualidad están asociadas con un mejor control glucémico en personas con diabetes tipo 2.

TIRZEPATIDA EN ICFE_p?

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity

Milton Packer, M.D., Michael R. Zile, M.D., Christopher M. Kramer, M.D.,
Seth J. Baum, M.D., Sheldon F. Litwin, M.D., Veru Menon, M.D.

Actualización 2024 para el tratamiento de la DM2 del Grupo de Diabetes, Obesidad y Nutrición

Recomendaciones según situaciones clínicas independientemente del control metabólico



Confirmar dx de DM2



Confirmar dx de Obesidad



Modificación del estilo de vida



Tratamiento farmacológico



Plantear tratamiento combinado de inicio

Se deben priorizar los arGLP-1 y/o iSGLT2 **INDEPENDIENTEMENTE** del objetivo de HbA1c y del uso de metformina.

Alto / muy alto RCV

arGLP-1 y/o iSGLT2

iDPP4

Pioglitazona

Análogos insulina basal (Glargina y Degludec)

a

IC

iSGLT2

Empagliflozina/dapagliflozina

arGLP-1 sc/oral

iDPP4

Insulina basal (Glargina y Degludec)

b

ERD

0 10 20 30 40 50 60

FG ml/min/1,73 m² (CKD-EPI)

Nefroprotectores	Empagliflozina	iSGLT2
	Dapagliflozina	
	Canagliflozina	
	Sema/dula/liraglutida	arGLP-1
	Exe/lixisenatida	
Tirzepatida		M*
	FG > 60: dosis plenas	Metformina
	FG 45-60: plantear ↓ dosis ½	
	FG 30-44: ↓ dosis a ¼	
Linagliptina		iDPP4
	Resto de iDPP4 - Ajuste de dosis	
Insulinas basales		Insulina
Insulinas rápidas		

c

Sobrepeso - Obesidad

Tirzepatida*

Semaglutida sc/oral

Liraglutida

Dulaglutida

Resto arGLP1 e iSGLT2

d

>75 años

Ausencia de fragilidad

Elección como en el resto de perfiles para **<75 años** (según beneficio)

e

Fragilidad y/o LET

iDPP4

Insulina basal (Glargina U300 y Degludec)

f

Minimizar la hipoglucemia

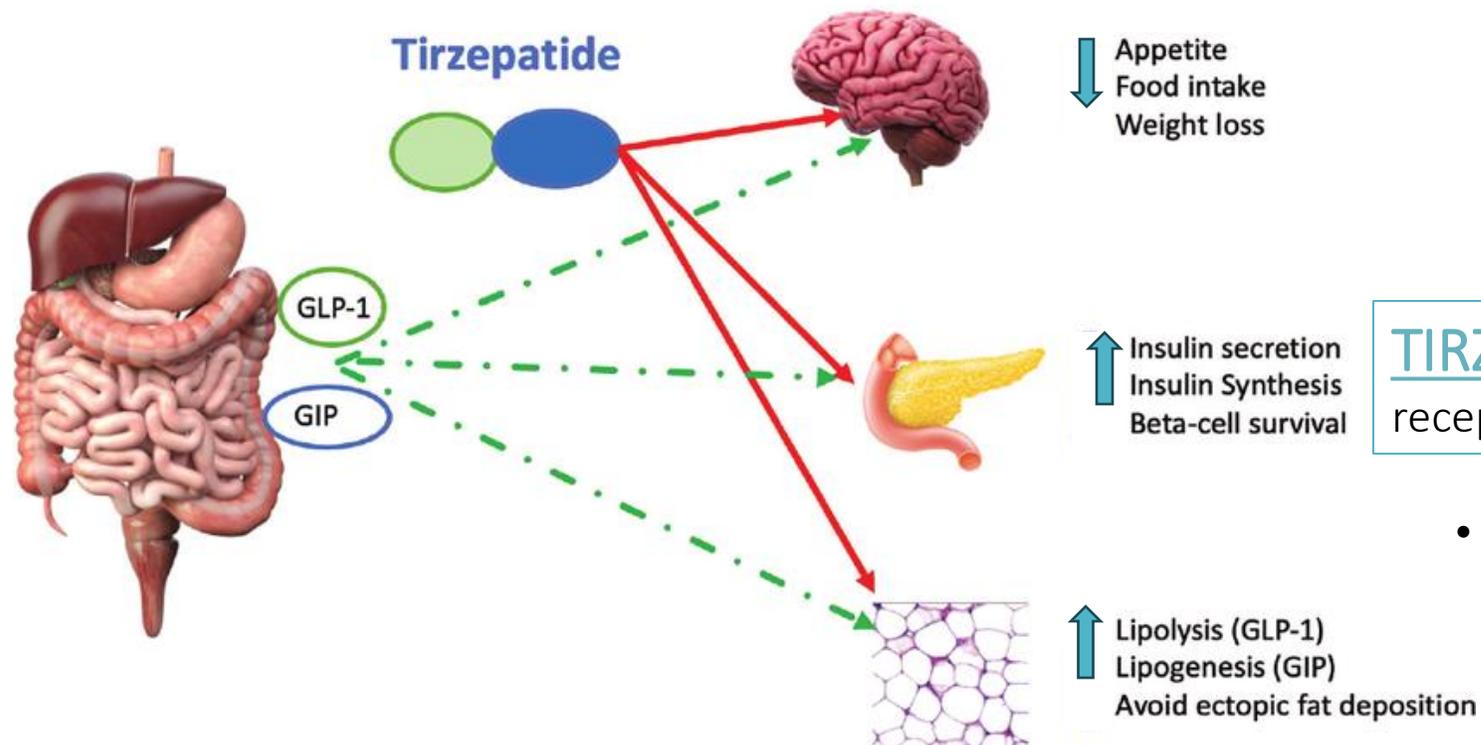
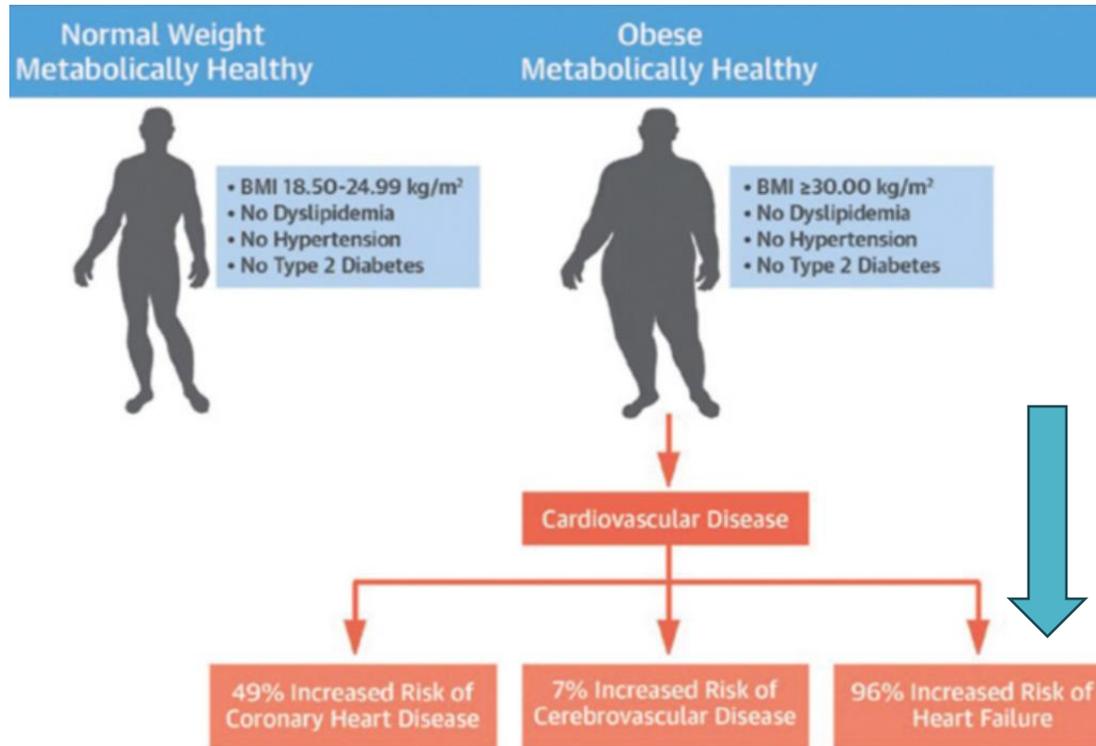
iDPP4 o **iSGLT2** o **arGLP-1** sc/oral o **Pioglitazona**

Insulina basal (Glargina U300 y Degludec)

g

* Pendiente de comercialización.
** M: multiagonistas

- La **obesidad aumenta el riesgo de insuficiencia cardiaca con FEVI preservada** por alteraciones en la señalización leptina-aldosterona-neprilisina y \uparrow masa de adipocitos que induce estado de inflamación sistémica.
- Relación directa entre BMI y la prevalencia de IC.



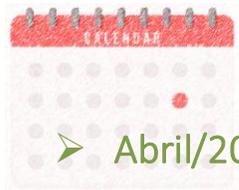
TIRZEPATIDA: agonista de acción prolongada de los receptores del GIP y GLP-1.

- Pérdida de peso del 12-21% en paciente con obesidad.

Pacientes ≥ 40 años de edad con **IC crónica (NYHA II a IV)** con **FEVI $\geq 50\%$** y un **IMC ≥ 30**

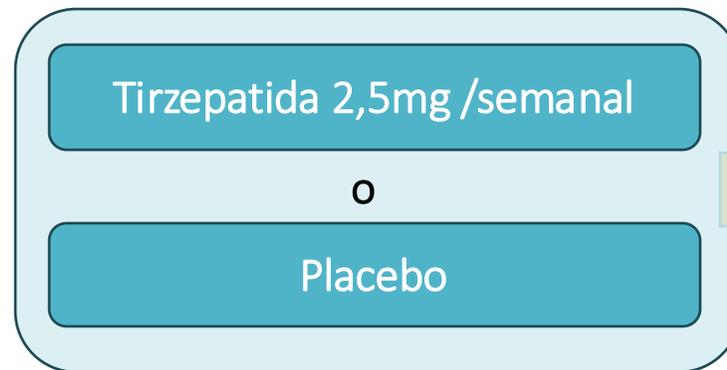
CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Haber tenido una descompensación de IC dentro de los 12 meses previos
- TFG ≥ 70 mL/min/1,73 m²
- Al menos 1 de los siguientes criterios:
 - NT-proBNP elevado (definido como >200 pg/mL en ritmo sinusal o >600 pg/mL si fibrilación auricular)
 - Agrandamiento auricular
 - Presiones de llenado elevadas en reposo o durante el ejercicio (evaluadas mediante mediciones invasivas o no invasivas).
- Excluyen pacientes con IAM, cirugía cardiaca, Bypass, Ictus, AIT en los últimos 90 días o episodio de angina en los últimos 30 días.



➤ **Abril/2021 a Junio/2023**

**Ensayo doble ciego
aleatorizado, ratio 1:1**



Tratamiento habitual IC

↑ 2,5mg/4 semanas

**Máximo
15mg/sem (semana
20) salvo RAMs

Dosis
máxima
tolerada

Evalúan cada 1 a 6 meses

Peso corporal

Síntomas IC

Empeoramiento de eventos IC

Cambios tto IC

Eventos adversos

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.^a

Characteristic	Tirzepatide (N = 364)	Placebo (N = 367)
Age — yr	65.5±10.5	65.0±10.9
Female sex — no. (%)	200 (54.9)	193 (52.6)
Race or ethnic group — no. (%) [†]		
Native American, Alaska Native, or Pacific Islander	26 (7.1)	24 (6.5)
Asian	58 (15.9)	73 (19.9)
Black	22 (6.0)	14 (3.8)
White	256 (70.3)	256 (69.8)
Other or multiple	2 (0.5)	0 (0.0)
Region — no. (%)		
United States	83 (22.8)	68 (18.5)
Latin America	193 (53.0)	197 (53.7)
Asia	58 (15.9)	73 (19.9)
Other	30 (8.2)	29 (7.9)
New York Heart Association functional classification — no. (%)		
Class II	262 (72.0)	268 (73.0)
Class III or IV	102 (28.0)	99 (27.0)
Measures of adiposity		
Body weight — kg	102.9±21.7	103.1±22.7
Body-mass index [‡]	38.3±6.4	38.2±7.0
Waist-to-height ratio	0.73±0.09	0.73±0.09
Left ventricular ejection fraction — %	61.0±6.5	60.6±6.2
HFpEF-ABA score [§]	0.82±0.16	0.81±0.17
Coronary artery disease — no./total no. (%)	111/359 (30.9)	106/364 (29.1)
Median NT-proBNP level (IQR) — pg/ml	196 (56–488)	169 (64–476)
Estimated glomerular filtration rate — ml/min/1.73 m ²	64.5±23.7	64.3±23.5
KCCQ-CSS score [¶]	53.9±17.9	53.2±19.0
6-Minute walk distance — m	305.0±80.0	300.6±83.5
High-sensitivity C-reactive protein level — mg/liter	5.8±8.5	5.8±8.4
Systolic blood pressure — mm Hg	127.9±13.1	128.2±13.7
Heart rate — beats/min	71.0±11.2	71.2±10.7
Hospitalization or urgent care visit for worsening heart failure within 12 months before enrollment — no. (%)	171 (47.0)	172 (46.9)
Atrial fibrillation — no. (%)	95 (26.1)	91 (24.8)
Type 2 diabetes — no. (%)	174 (47.8)	178 (48.5)
Cardiovascular medications — no. (%)		
Diuretics	267 (73.4)	271 (73.8)
Renin-angiotensin system and neprilysin inhibitors	293 (80.5)	295 (80.4)
Beta-blocker	245 (67.3)	263 (71.7)
Mineralocorticoid-receptor antagonist	131 (36.0)	125 (34.1)
Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor	69 (19.0)	57 (15.5)

Objetivo principal: variable compuesta de muerte por causa CV (+ indeterminada) o evento relacionado con IC descompensada* o cambios a la 52S en el KCCQ-CS Score.

Objetivo secundario: Cambios distancia recorrida a los 6 min en la 52S.

*Descompensación que requiera hospitalización, terapia IV en Urgencias o intensificación de tto diurético oral de forma ambulatoria por empeoramiento clínico por IC

➤ Objetivo compuesto de muerte por causas CV o empeoramiento de eventos de IC

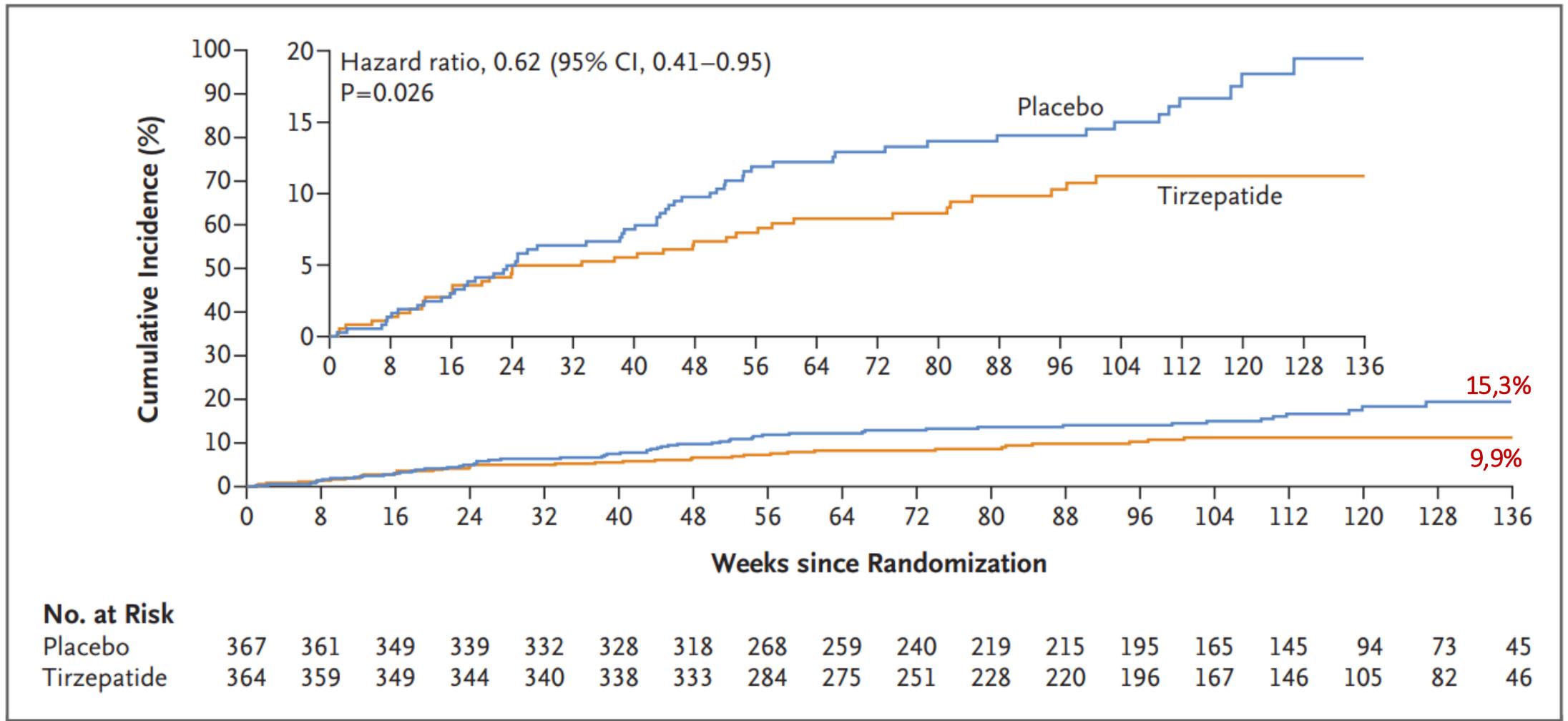


Table 2. Primary and Secondary End Points.*

End Point	Tirzepatide (N=364)		Placebo (N=367)		Hazard Ratio or Difference (95% CI)†	P Value
	Value	Events/100 patient-yr	Value	Events/100 patient-yr		
Primary end points and components						
Adjudicated death from cardiovascular causes or a worsening heart-failure event resulting in hospitalization, intravenous drugs in an urgent care setting, or intensification of oral diuretic therapy — no. (%)	36 (9.9)	5.5	56 (15.3)	8.8	0.62 (0.41 to 0.95)	0.026
Adjudicated death from cardiovascular causes — no. (%)	8 (2.2)	1.2	5 (1.4)	0.7	1.58 (0.52 to 4.83)	
Adjudicated death from undetermined cause — no. (%)	2 (0.5)	0.3	0	0	—	
Adjudicated worsening heart-failure event resulting in hospitalization, intravenous drugs in an urgent care setting, or intensification of oral diuretic therapy — no. (%)	29 (8.0)	4.5	52 (14.2)	8.2	0.54 (0.34 to 0.85)	
Adjudicated worsening heart-failure event resulting in hospitalization — no. (%)	12 (3.3)	1.8	26 (7.1)	3.9	0.44 (0.22 to 0.87)	
Adjudicated worsening heart-failure event resulting in intravenous diuretic therapy in an urgent care setting — no. (%)	5 (1.4)	0.7	12 (3.3)	1.8	0.41 (0.14 to 1.16)	
Adjudicated worsening heart-failure event resulting in intensification of oral diuretic therapy in an outpatient setting — no. (%)	17 (4.7)	2.6	21 (5.7)	3.2	0.80 (0.42 to 1.52)	
Death from any cause — no. (%)	19 (5.2)	2.8	15 (4.1)	2.2	1.25 (0.63 to 2.45)	
Change at 52 weeks in KCCQ-CSS	19.5±1.2	—	12.7±1.3	—	6.9 (3.3 to 10.6)‡	<0.001§
Key secondary end points						
Change at 52 weeks in 6-minute walk distance — m	26.0±3.8	—	10.1±3.9	—	18.3 (9.9 to 26.7)‡	<0.001§
Percent change at 52 weeks in body weight — %	-13.9±0.4	—	-2.2±0.5	—	-11.6 (-12.9 to -10.4)	<0.001
Percent change at 52 weeks in high-sensitivity C-reactive protein level — %	-38.8±4.5	—	-5.9±5.3	—	-34.9 (-45.6 to -22.2)¶	<0.001
Adjusted change at 52 weeks in physiological and laboratory measurements						
NT-proBNP — ratio of geometric means‡	0.93±0.04	—	1.04±0.04	—	0.90 (0.79 to 1.01)¶	
Systolic blood pressure — mm Hg	-4.6±0.8	—	0.1±0.8	—	-4.7 (-6.8 to -2.5)	
Heart rate — beats/min	3.0±0.5	—	0.3±0.5	—	2.8 (1.3 to 4.3)	

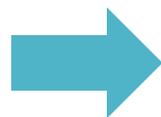
↓ 38% riesgo muerto causa CV o evento de IC descompensada



Mejoría de calidad de vida (KCCQ-CS Score) y tolerancia al ejercicio (6MWT)

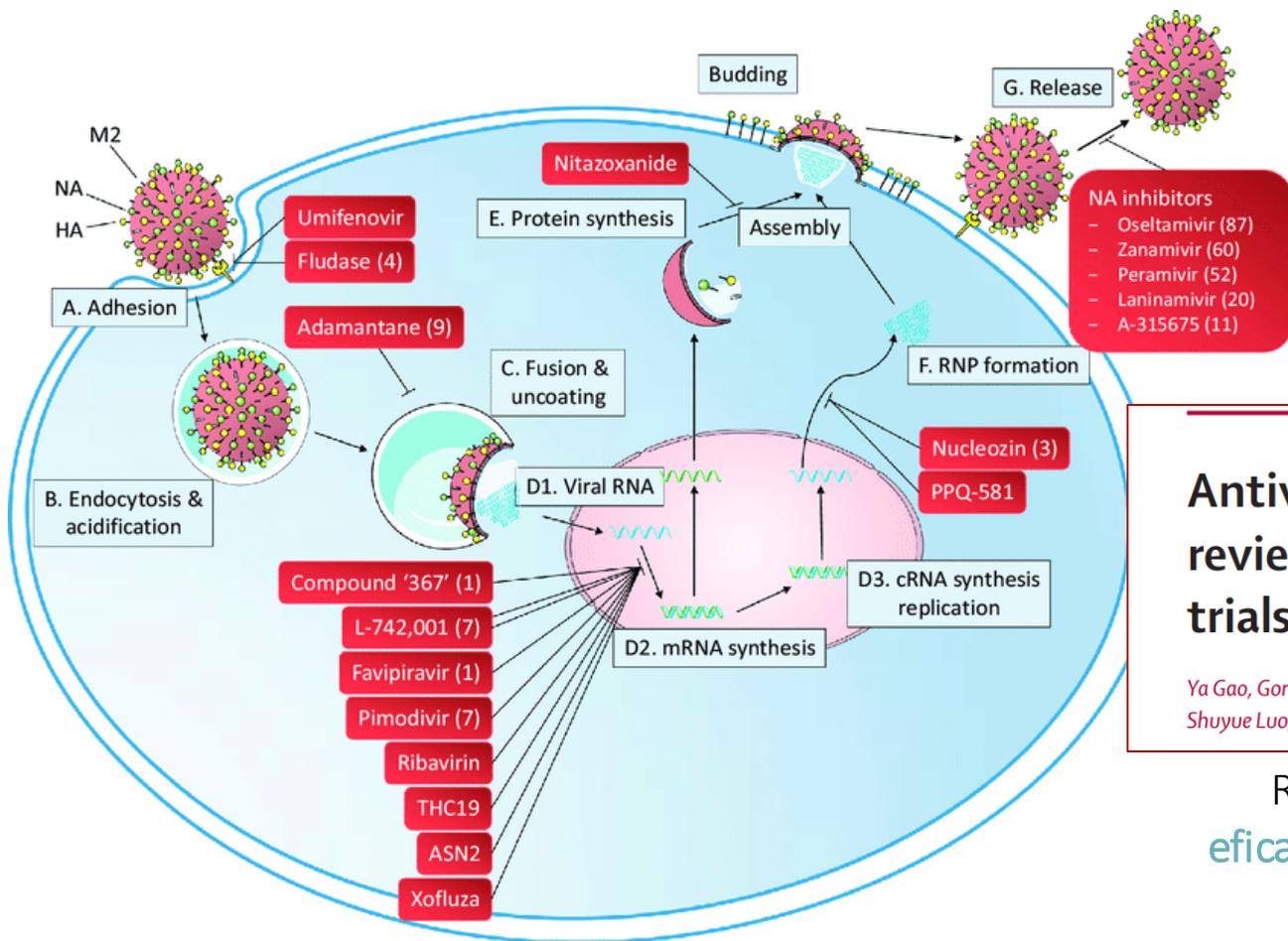
Change at 52 weeks in KCCQ-CSS	19.5±1.2	—	12.7±1.3	—	6.9 (3.3 to 10.6)‡	<0.001§
Key secondary end points						
Change at 52 weeks in 6-minute walk distance — m	26.0±3.8	—	10.1±3.9	—	18.3 (9.9 to 26.7)‡	<0.001§
Percent change at 52 weeks in body weight — %	-13.9±0.4	—	-2.2±0.5	⚡	-11.6 (-12.9 to -10.4)	<0.001
Percent change at 52 weeks in high-sensitivity C-reactive protein level — %	-38.8±4.5	—	-5.9±5.3	⚡	-34.9 (-45.6 to -22.2)¶	<0.001

❖ Efectos adversos graves, ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos.



Los efectos de la tirzepatida probablemente estén relacionados a su **capacidad para reducir la masa grasa, disminuyendo así la expansión resultante del volumen plasmático y respuesta inflamatoria** que parece subyacer la patogénesis de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada.

¿Realmente aportan un beneficio los fármacos frente a la gripe?



Antivirals for treatment of severe influenza: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials

Ya Gao, Gordon Guyatt, Timothy M Uyeki, Ming Liu, Yamin Chen, Yunli Zhao, Yanjiao Shen, Jianguo Xu, Qingyong Zheng, Zhifan Li, Wanyu Zhao, Shuyue Luo, Xiaoyan Chen, Jinhui Tian, Qiukui Hao

Revisión sistemática y metaanálisis en red para evaluar la **eficacia y seguridad** de diferentes antivirales para el tratamiento de la influenza grave.

La gripe, una enfermedad respiratoria viral, generalmente causa síntomas respiratorios superiores de leves a moderados que se resuelven en una semana. Sin embargo, una proporción sustancial de personas, en particular aquellas en **grupos de alto riesgo**, como niños pequeños (<5 años), adultos mayores (≥65 años), mujeres embarazadas y personas con enfermedades crónicas, pueden **desarrollar una enfermedad grave a causa de la gripe**.

La gripe es una causa importante de enfermedad viral respiratoria entre **pacientes hospitalizados**, que provoca cientos de miles de muertes respiratorias cada año en todo el mundo y grandes pérdidas económicas. Los pacientes hospitalizados con gripe estacional **pueden desarrollar complicaciones**, entre ellas neumonía grave, insuficiencia respiratoria, insuficiencia multiorgánica e infecciones bacterianas secundarias, que pueden provocar la muerte.

- La **proporción de letalidad de los adultos hospitalizados** con gripe suele oscilar entre el **4% y el 8%**, pero podría ser mayor (entre el 10% y el 15% o más) durante pandemias y entre individuos inmunodeprimidos.

El fármaco antiviral óptimo para el tratamiento de pacientes con gripe grave sigue siendo incierto.

- Los **antivirales se utilizan con frecuencia** en el tratamiento clínico de las personas **con gripe grave**
- En revisiones sistemáticas y metanálisis anteriores se ha informado de que **el inicio temprano del tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa en pacientes hospitalizados con gripe podría estar asociado con una reducción de la mortalidad y de la duración de la estancia hospitalaria** en comparación con un tratamiento estándar o la ausencia de tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa.

OBJETIVOS

Evaluar todos los fármacos antivirales para el tratamiento de la gripe estacional

Evaluar la certeza de la evidencia en torno a uso de antivirales para gripe grave

Esclarecer la gran incertidumbre con respecto a los efectos de oseltamivir, peramivir y zanamivir sobre la mortalidad en pacientes con influenza estacional grave

**OMS define GRIPE GRAVE como: Enfermedad por influenza confirmada por laboratorio que requiere hospitalización.

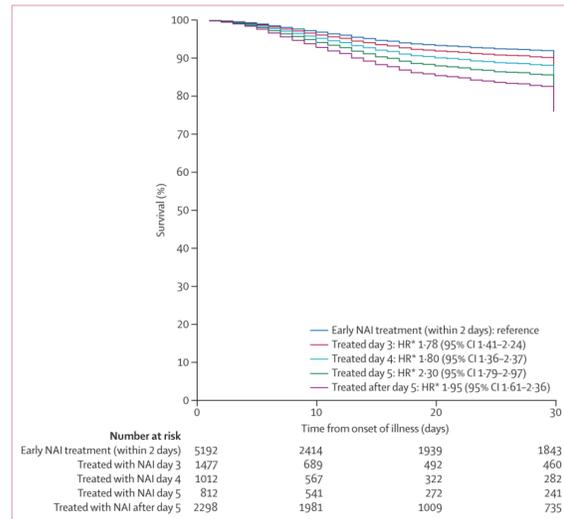
Published in final edited form as:

Lancet Respir Med. 2014 May ; 2(5): 395–404. doi:10.1016/S2213-2600(14)70041-4.

Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data

A full list of authors and affiliations appears at the end of the article.

Metanálisis de 78 **estudios observacionales** en pacientes hospitalizados con infección por el virus de la influenza pandémica A(H1N1) en 2009+2011. 29 234 pacientes.

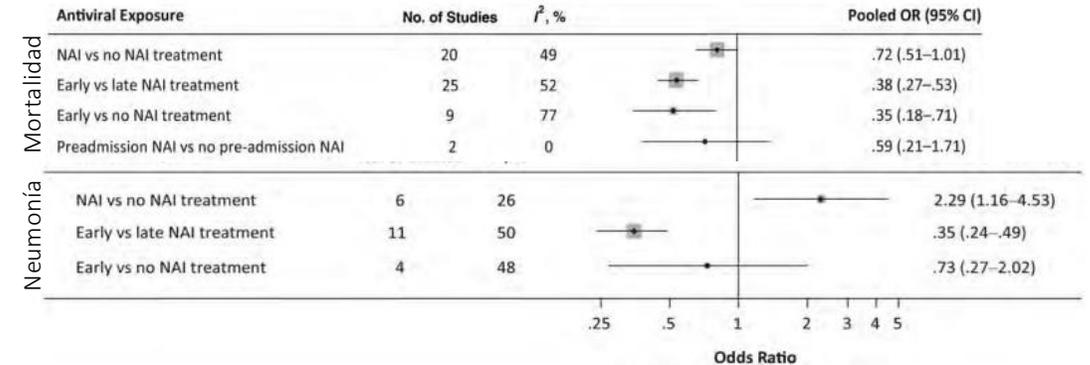


El tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa (independientemente del momento) se asoció con una reducción en la mortalidad en comparación con ningún tratamiento, y el tratamiento temprano (dentro de los 2 días del inicio de los síntomas) se asoció con una reducción en la mortalidad en comparación con un tratamiento tardío o ningún tratamiento.

Impact of Neuraminidase Inhibitor Treatment on Outcomes of Public Health Importance During the 2009–2010 Influenza A(H1N1) Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis in Hospitalized Patients

Stella G. Muthuri,¹ Puja R. Myles,^{1*} Sudhir Venkatesan,¹ Jo Leonardi-Bee,² and Jonathan S. Nguyen-Van-Tam¹

Metanálisis de 90 **estudios observacionales** en pacientes hospitalizados con infección por el virus de la influenza pandémica A(H1N1) en 2009-2012.



El tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa en cualquier momento versus ninguno se asoció con una reducción no significativa en la mortalidad, pero el tratamiento temprano con inhibidores de la neuraminidasa (≤ 48 h después del inicio de los síntomas) versus tardío, y el inicio temprano del tratamiento antiviral versus ninguno, se asociaron con reducciones significativas en la mortalidad

Paciente hospitalizado con influenza presunta o confirmada por laboratorio (PCR, Prueba de Ag o IF)

Búsqueda bibliográfica en bases de datos (MEDLINE, Embase, Cochrane, ClinicalTrials.gov...) desde el inicio de la base de datos a 20/Sept/2023.

Antivirales

vs

Placebo

Tratamiento médico sintomático sin placebo

Otro antiviral

Antivirales aprobados para el tratamiento de la gripe por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos u otras organizaciones reguladoras de todo el mundo, incluidos baloxavir, oseltamivir, laninamivir, zanamivir, peramivir, umifenovir, favipiravir, amantadina y rimantadina.

Revisión sistemática y metanálisis en red de ensayos controlados aleatorizados



Los ocho ensayos elegibles incluyeron un total de 1424 participantes (entre 30 y 615 por ensayo).



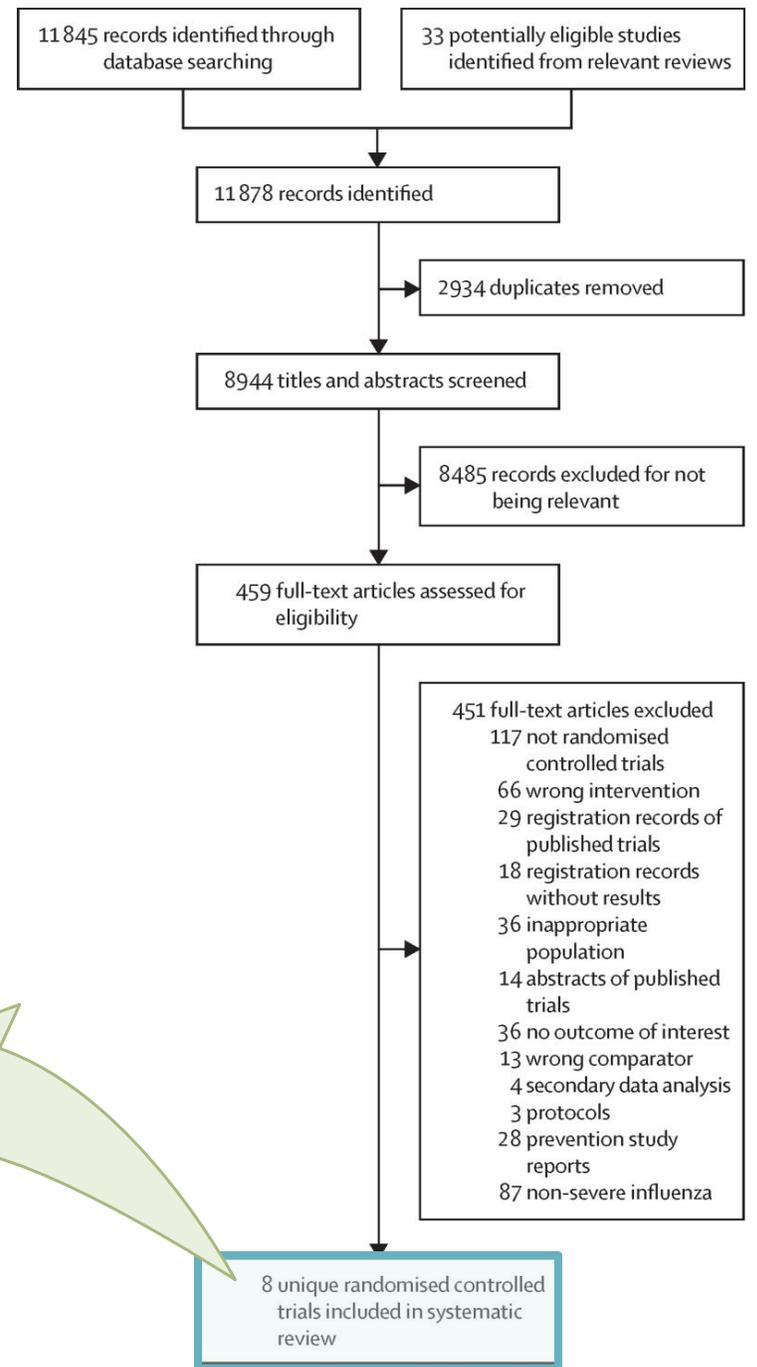
La edad media osciló entre 36 y 60 años.



Proporción de varones osciló entre el 43% y el 78%



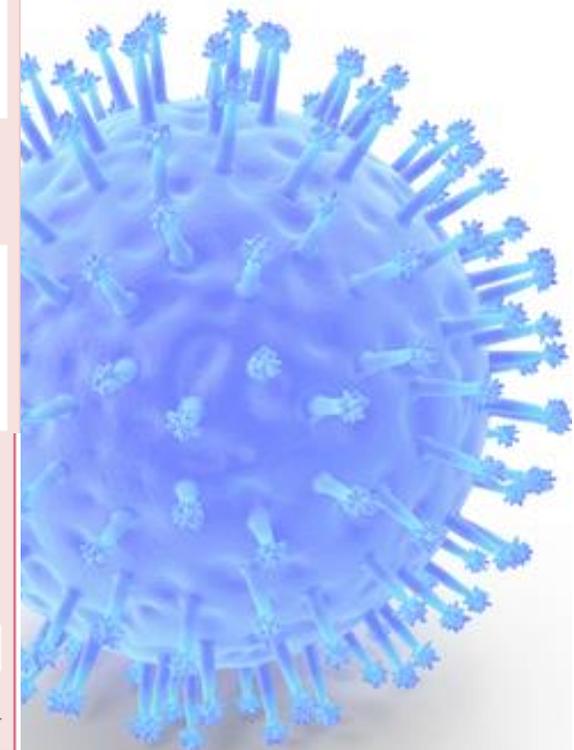
Proporción de pacientes con influenza confirmada por laboratorio osciló entre el 79% y el 100%.



	Country	Recruitment period	Patients randomly assigned, n	Age, years, mean (SD)*	Age range, years	Proportion of male patients, %	Baseline type of influenza	Confirmed influenza, %	Treatments	Outcomes
Chen et al (2020)	China	December, 2018 to April, 2019	40	36 (18)	18–85	43%	5% A(H1N1), 95% A(H3N2)	100%	Osetamivir oral 75 mg twice daily for 5 days vs peramivir intravenous 300 mg once daily for 5 days	Time to alleviation of symptoms
Dawood et al (2016)	El Salvador, Panama	September to October, 2012; April to October, 2013	30	NR	0–9	NR	17% A(H1N1), 70% A(H3N2), 13% B	100%	Osetamivir every 12 h for 10 doses; for children aged 0–11 months, study drug was dosed at 3 mg/kg per dose; for children aged 12 months, study drug was dosed based on standard unit dosing: 30 mg per dose for children ≤15 kg, 45 mg for children >15 kg to 23 kg, 60 mg for children >23 kg to 40 kg, and 75 mg for children >40 kg; comparator group received placebo	Duration of hospitalisation
de Jong et al (2014)	21 countries	September, 2009 to November, 2012	121	43 (NR)	13–86	53%	50% A(H3N2), 21% A(2009 H1N1), 3% A(indeterminate), 24% B, 2% A and B	100%	Peramivir intravenous 600 mg once daily for 5 days; comparator group received standard care	Mortality, admission to ICU, and time to alleviation of symptoms
Ison et al (2003)	USA	January, 1998 to April, 1999	41	59 (17)	22–93	78%	93% A, 2% B (remaining patients were negative for influenza)	95%	Zanamivir (16 mg by inhalation four times a day for 5 days) plus rimantadine (orally for 5 days); the dose of rimantadine was 100 mg twice daily for patients aged 10–64 years, or 100 mg once daily for patients with severe hepatic dysfunction or renal failure (creatinine clearance ≤10 mL/min) and patients aged ≥65 years; comparator group received rimantadine orally for 5 days	Mortality, any adverse events, serious adverse events, and duration of hospitalisation
Ison et al (2013)	Australia, Canada, China, New Zealand, South Africa, USA	July, 2007 to September, 2008	137	59 (22)	≥18	47%	56% A(H3N2), 18% A(H1N1), 26% B	100%	Peramivir 200 mg intravenously once daily for 5 days vs peramivir 400 mg intravenously once daily for 5 days vs osetamivir oral 75 mg twice daily for 5 days	Mortality, admission to ICU, any adverse events, serious adverse events, duration of hospitalisation, and time to alleviation of symptoms
Kumar et al (2022)	25 countries	January, 2019 to March, 2020	366	60 (20)	12–96	53%	50% A(H1N1), 37% A(H3N2), 8% B, 1% multiple subtypes, 4% unknown	100%	Baloxavir plus NAIs; baloxavir was given enterally at 40 mg (for bodyweight 40 kg to <80 kg) or 80 mg (for ≥80 kg) on day 1 and day 4, with an additional dose on day 7 if no clinical improvement had occurred on day 5; comparator group received standard-of-care NAIs (oseltamivir, zanamivir, or peramivir), administered according to local clinical practice	Mortality, admission to ICU, progression to mechanical ventilation, emergence of resistance, adverse events related to antivirals, any adverse events, serious adverse events, duration of mechanical ventilation, and duration of hospitalisation
Marty et al (2017)	26 countries	January, 2011 to February, 2015	615	57 (NR)	15–101	54%	36% A(H3N2), 30% A(H1N1)pdm09, 11% B, <1% A(H1N1)pdm09 and A(H3N2), <1% A(H1N1)pdm09 and B, 1% A(H3N2) and B, <1% untyped A and B (remaining patients had suspected influenza)	79%	Zanamivir intravenous 300 mg twice a day for 5–10 days vs zanamivir intravenous 600 mg twice a day for 5–10 days vs oseltamivir oral 75 mg twice daily for 5–10 days	Mortality, progression to mechanical ventilation, emergence of resistance, adverse events related to antivirals, any adverse events, serious adverse events, and duration of mechanical ventilation
Ramirez et al (2018)	USA	2010 to 2013	74	NR	≥18	NR	NR	100%	Osetamivir oral 75 mg twice daily for 7 days vs standard care	Mortality and duration of hospitalisation

NR=not reported. ICU=intensive care unit. NAI=neuraminidase inhibitor. *If the mean (SD) was not available, the median age and related statistics were used to calculate the mean (SD) during data extraction.

Table 1: Basic characteristics of randomised controlled trials included in the systematic review



Análisis de mortalidad

Study results and measurements		Seasonal influenza			
		Absolute effect estimate per 1000 patients	Absolute difference per 1000 patients (95% CI)	Certainty in effect estimates	Summary
Osetamivir vs standard care or placebo	RR 0.53 (95% CI 0.07 to 4.24); based on data from 74 participants in one study	16 vs 30	-14 (-28 to 97)	Very low*	Whether osetamivir reduces mortality in people with seasonal influenza is very uncertain
Peramivir vs standard care or placebo	RR 0.40 (95% CI 0.03 to 4.72); based on data from 114 participants in one study	12 vs 30	-18 (-29 to 112)	Very low*†	Whether peramivir reduces mortality in people with seasonal influenza is very uncertain
Zanamivir vs standard care or placebo	RR 0.58 (95% CI 0.06 to 5.29); based on indirect evidence	17 vs 30	-13 (-28 to 129)	Very low*†	Whether zanamivir reduces mortality in people with seasonal influenza is very uncertain
Osetamivir vs peramivir	RR 1.33 (95% CI 0.11 to 15.87); based on data from 137 participants in one study	16 vs 12	4 (-11 to 178)	Very low*	Whether osetamivir reduces mortality in people with seasonal influenza compared with peramivir is very uncertain
Osetamivir vs zanamivir	RR 0.91 (95% CI 0.44 to 1.87); based on data from 488 participants in one study	15 vs 17	-2 (-10 to 15)	Very low†‡	Whether osetamivir reduces mortality in people with seasonal influenza compared with zanamivir is very uncertain
Peramivir vs zanamivir	RR 0.68 (95% CI 0.05 to 9.01); based on indirect evidence	11 vs 17	-6 (-17 to 139)	Very low*†	Whether peramivir reduces mortality in people with seasonal influenza compared with zanamivir is very uncertain

Análisis de duración de hospitalización

Study results and measurements		Absolute effect estimates, mean duration in days	Mean difference (95% CI)	Certainty in effect estimates	Summary
Osetamivir vs standard care or placebo	The lower the duration of hospitalisation, the better the result; based on data from 104 participants in two studies	3.37 vs 5.00	-1.63 (-2.81 to -0.45)	Low*†	Osetamivir might reduce duration of hospitalisation
Peramivir vs standard care or placebo	The lower the duration of hospitalisation, the better the result; based on indirect evidence	3.27 vs 5.00	-1.73 (-3.33 to -0.13)	Low*†	Peramivir might reduce duration of hospitalisation
Osetamivir vs peramivir	The lower the duration of hospitalisation, the better the result; based on data from 122 participants in one study	3.37 vs 3.27	0.10 (-0.98 to 1.18)	Low*†	There might be little or no difference between osetamivir and peramivir for duration of hospitalisation

GRADE=Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. *Rating decreased by one level for risk of bias. †Rating decreased by one level for imprecision.

Table 3: GRADE summary of findings for duration of hospitalisation for different comparisons

- La DM de hospitalización ↓ 1,63 días con osetamivir y ↓ 1,73 con peramivir frente atención estándar o placebo
- La DM fue 0,10 días más larga con Osetamivir vs Peramivir

Análisis del tiempo hasta alivio de síntomas

La DM hasta alivio de síntomas 0,34 días mayor con osetamivir y 0,05 días más corta con peramivir frente atención estándar.

Efectos adversos (752 pacientes con gripe grave compara osetamivir, peramivir y zanamivir)

No hubo diferencias convincentes en ningún evento adverso o eventos adversos graves entre los tres antivirales

- Faltan ensayos controlados aleatorizados sobre antivirales para el tratamiento de pacientes con influenza estacional grave → **nivel actual de evidencia es de baja certeza.**
- **Oseltamivir y el peramivir** podrían **reducir la duración de la hospitalización** en pacientes con influenza estacional grave en comparación con placebo o la atención estándar. Baja evidencia.
- Los efectos del oseltamivir, peramivir o zanamivir sobre la mortalidad en pacientes con influenza estacional grave o influenza zoonótica grave en comparación con placebo o la atención estándar son muy inciertos.
- No encontramos evidencia de diferencias en ningún evento adverso o eventos adversos graves entre oseltamivir, peramivir y zanamivir. Ningún ensayo compara con placebo o tratamiento estándar.

Limitaciones



- Solo 8 ensayos clínicos elegibles y seis ensayos se incluyeron en los metanálisis en red.
- Faltan datos sobre progresión a ventilación mecánica, aparición de resistencia y eventos adversos relacionados con tto antiviral.
- No se pudo evaluar el impacto de la infección bacteriana secundaria y el tipo de influenza (A o B) en los resultados.
- Los datos sobre el efecto de los antivirales en personas mayores de 60 años y en niños eran escasos.
- No presentaron datos relacionados con el momento del inicio del tratamiento antiviral, en relación con la aparición de los síntomas → no se pudo examinar el efecto del momento del inicio del tratamiento antiviral desde la aparición de los síntomas sobre los resultados

FIN Y GRACIAS