

Sesión Bibliográfica

24 DE Febrero DE 2025



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Dr. Cuéllar de la Rosa
Residente M. Interna de CAULe

ORIGINAL ARTICLE

Routine Spironolactone in Acute Myocardial Infarction

S.S. Jolly,^{1,2} M.-A. d'Entremont,^{1,2,3} B. Pitt,⁴ S.F. Lee,^{1,2} R. Mian,^{1,2} J. Tyrwhitt,¹
S. Kedev,⁵ G. Montalescot,⁶ J.H. Cornel,^{7,8,9} G. Stanković,¹⁰ R. Moreno,¹¹
R.F. Storey,^{12,13} T.D. Henry,¹⁴ S.R. Mehta,^{1,2} M. Bossard,¹⁵ P. Kala,¹⁶ R. Bhindi,^{17,18}
B. Zafirovska,⁵ P.J. Devereaux,^{1,2} J. Eikelboom,^{1,2} J.A. Cairns,¹⁹ M.K. Natarajan,^{1,2}
J.D. Schwalm,^{1,2} S.K. Sharma,²⁰ W. Tarhuni,²¹ D. Conen,^{1,2} S. Tawadros,¹ S. Lavi,²²
V. Asani,²³ D. Topic,²⁴ W.J. Cantor,²⁵ O.F. Bertrand,²⁶ A. Pourdjabbar,²⁷
and S. Yusuf,¹ for the CLEAR investigators*

Espironolactona en el Infarto Agudo de Miocardio

Este estudio investiga si el uso rutinario de espironolactona es beneficioso en pacientes después de un infarto de miocardio. La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona mejora los resultados en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio. El antagonismo de la aldosterona con espironolactona reduce la mortalidad entre pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida.

Los intentos recientes de mejorar los resultados con una inhibición intensificada de renina-angiotensina-aldosterona no han demostrado mejoras en los resultados.

Realizamos el **ensayo CLEAR** para evaluar si el uso rutinario de espironolactona es beneficioso en pacientes después de un infarto de miocardio.

13.3.5. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) han demostrado mejorar los resultados tras el infarto de miocardio de pacientes con entidades adicionales, como insuficiencia cardiaca y/o FEVI $\leq 40\%$, diabetes, ERC y/o hipertensión⁸¹³⁻⁸¹⁷. Una revisión de estudios antiguos sobre el uso temprano de IECA tras el IAMCST mostró que su uso se asoció con una reducción pequeña pero significativa de la mortalidad a los 30 días, especialmente en el infarto de miocardio anterior⁸¹⁸.

En el estudio VALIANT, el valsartán fue no inferior al captopril en pacientes con un infarto reciente e insuficiencia cardiaca y/o una FEVI $\leq 40\%$ ⁸¹⁹.

Existe suficiente evidencia de que los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida (IC-FEr), independientemente de su etiología, se benefician del tratamiento con IECA⁸²⁰⁻⁸²³. Los inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (INRA) han demostrado ser superiores a los IECA en pacientes con insuficiencia cardiaca establecida (de diferentes etiologías) y FEVI $\leq 40\%$ ⁸²⁴. No obstante, más recientemente el estudio PARADISE-MI, que incluyó pacientes con SCA reciente (1-7 días) complicado por insuficiencia cardiaca y/o FEVI $\leq 40\%$, el tratamiento combinado con un INRA (sacubitrilo más valsartán) no se asoció con una incidencia significativamente más baja de muerte por causas cardiovasculares o insuficiencia cardiaca en comparación con ramipril (comparador activo)⁸²⁵.

En general, los IECA (o sacubitrilo más valsartán como alternativa) están recomendados para pacientes con IC-FEr establecida independientemente de su etiología⁵⁵⁷. Estos fármacos se pueden considerar para pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección ligeramente reducida⁵⁵⁷. Para los pacientes que no toleran el tratamiento con IECA o INRA se recomienda la administración de un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA).

En el estudio EPHEMUS, el antagonista del receptor de mineralocorticoides (ARM) se asoció con una reducción de la mortalidad y las hospitalizaciones cardiovasculares en pacientes con infarto de miocardio reciente y disfunción de VI con síntomas de insuficiencia cardiaca o diabetes⁸²⁶. En el estudio REMINDER—con diseño de enmascaramiento doble y grupo de controles—un total de 1.012 pacientes con IAMCEST sin insuficiencia cardiaca se asignaron aleatoriamente a tratamiento con eplerenona o placebo en las primeras 24 h tras la manifestación de los síntomas⁸²⁷. El criterio principal de valoración combinado fue la mortalidad cardiovascular, rehospitalización o prolongación del ingreso inicial por diagnóstico de insuficiencia cardiaca, TV/FV mantenida, FEVI $\leq 40\%$ o niveles elevados de BNP/NT-proBNP uno o más meses después de la aleatorización. La eplerenona se asoció con una reducción significativa de las tasas del criterio principal, aunque esta diferencia se generó fundamentalmente por los niveles de BNP⁸²⁷.

Diseño del Ensayo Clínico

Se utilizó un diseño factorial de 2 por 2 en este ensayo internacional, prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo de espironolactona en comparación con placebo y colchicina y en comparación con placebo en pacientes con infarto agudo de miocardio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una asignación factorial 1:1:1:1 para recibir espironolactona y colchicina, colchicina y placebo, espironolactona y placebo, o placebo solamente lo antes posible después de la intervención coronaria percutánea índice.



Diseño del Ensayo Clínico

La aleatorización se estratificó según el centro del ensayo y el tipo de infarto de miocardio (STEMI o NSTEMI). Los resultados primarios de eficacia fueron un compuesto de muerte por causas cardiovasculares o aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca, evaluado como el número total de eventos y un compuesto de la primera aparición de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca o muerte por causas cardiovasculares, evaluado en un análisis de tiempo hasta el evento

Diseño Factorial

Ensayo 2x2 con espirolactona vs. placebo y colchicina vs. placebo.

Aleatorización

Asignación 1:1:1:1 estratificada por centro y tipo de infarto.

Criterios de Elegibilidad

Inicialmente, los pacientes eran elegibles para el ensayo solo si tenían STEMI y se habían sometido a una intervención coronaria percutánea. Para aumentar el reclutamiento, el comité directivo modificó el protocolo para inscribir a pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI) grande que se habían sometido a una intervención coronaria percutánea y tenían uno o más factores de riesgo.

Estos factores de riesgo incluían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de no más del 45%; diabetes mellitus; enfermedad coronaria de múltiples vasos; infarto de miocardio previo; o edad mayor de 60 años.

STEMI

Pacientes con STEMI sometidos a intervención coronaria percutánea.

NSTEMI

Pacientes con NSTEMI y factores de riesgo adicionales.

Factores de Riesgo

FEVI \leq 45%, DM, enfermedad multivaso, infarto previo, edad $>$ 60.

Resultados Primarios de Eficacia

Los **resultados primarios** de eficacia fueron un **compuesto de muerte por causas cardiovasculares o aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca**, evaluado como el número total de eventos; y un compuesto de la primera aparición de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca o muerte por causas cardiovasculares, evaluado en un análisis de tiempo hasta el evento.

El número total de eventos refleja la totalidad de una intervención porque incluye eventos recurrentes. Los **resultados secundarios** clave fueron un **compuesto de la primera aparición de aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca, arritmia ventricular clínicamente significativa o muerte por causas cardiovasculares**.

1

Muerte Cardiovascular o Insuficiencia Cardíaca

2

Infarto, ACV, Insuficiencia Cardíaca o Muerte Cardiovascular

Intervenciones de Prueba y Análisis Estadístico

Los productos de prueba fueron comprimidos de espironolactona de 25 mg, comprimidos de colchicina de 0,5 mg y placebos que coincidían con los comprimidos de colchicina y espironolactona. El análisis primario preespecificado se realizó de acuerdo con el principio de intención de tratar. El primer resultado primario se analizó como el número total de eventos con el uso del modelo de intervalo de tiempo condicional de Prentice–Williams–Peterson.

El segundo resultado primario se evaluó en un análisis de tiempo hasta el primer evento con la prueba de log-rank. Los resultados de seguridad se evaluaron en el análisis durante el tratamiento.



Espironolactona 25mg



Análisis Estadístico

Análisis primario por intención de tratar.

Características de los Pacientes

Entre el 1 de febrero de 2018 y el 8 de noviembre de 2022, se incluyeron 7062 pacientes de 104 centros en 14 países; 3537 fueron asignados para recibir espironolactona y 3525 para recibir placebo. La edad media de los pacientes era de 61 años y el 20,4 % de los pacientes eran mujeres. Un total del 9,0 % de los pacientes había tenido un infarto de miocardio previo, el 0,8 % tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca y el 18,5 % tenía diabetes mellitus.

La mayoría de los pacientes que se sometieron a aleatorización tenían STEMI (95,1%) y el 4,9% tenían NSTEMI. El tiempo medio transcurrido desde el inicio del infarto de miocardio hasta la aleatorización fue de 26,8 horas.

61

Edad Media

20.4%

Mujeres

95.1%

STEMI

Efecto de la en la Presión Arterial

Presión Sistólica

La presión arterial sistólica media al año fue de 126,9 en el grupo de espironolactona y 129,7 en el grupo placebo, con una diferencia de -2,8 (IC del 95%, -3,6 a -2,0).

Presión Diastólica

La presión arterial diastólica media al año fue de 77,5 en el grupo de espironolactona y 78,9 en el grupo placebo, con una diferencia de -1,3 (IC del 95%, -1,8 a -0,8).

Resultados Primarios de Eficacia: Espironolactona vs. Placebo

1

Primer Resultado Primario

183 eventos en el grupo de espironolactona (1,7 por 100 pacientes-año) vs. 220 en el grupo placebo (2,1 por 100 pacientes-año). Cociente de riesgos: 0,89 (IC del 95%, **0,73 a 1,08**).

2

Segundo Resultado Primario

Eventos en 280 pacientes (7,9%) en el grupo de espironolactona vs. 294 (8,3%) en el grupo placebo. Cociente de riesgo: 0,95 (IC del 95%, **0,80 a 1,12**).

Mortalidad e Insuficiencia Cardíaca

1

Mortalidad Cardiovascular

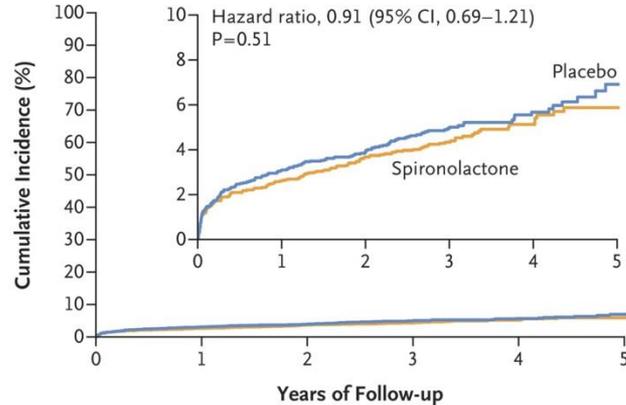
Similar en ambos grupos: 3,2% en espironolactona vs. 3,3% en placebo (cociente de riesgos, 0,98; IC del 95%, 0,76 a 1,27).

2

Insuficiencia Cardíaca

Nueva o empeoramiento en 58 pacientes (1,6%) en espironolactona vs. 84 (2,4%) en placebo (cociente de riesgos, 0,69; IC del 95%, 0,51 a 1,16).

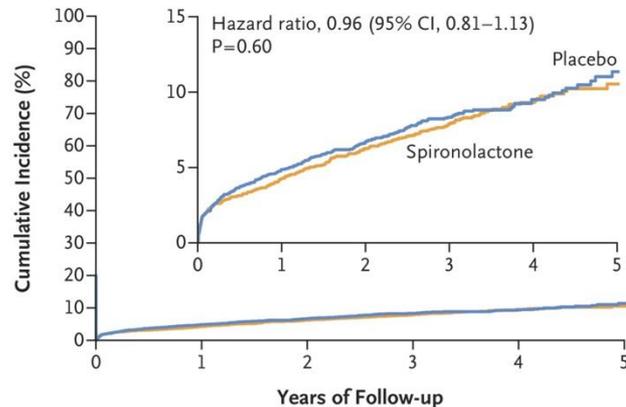
A Death from Cardiovascular Causes or New or Worsening Heart Failure



No. at Risk

| | | | | | | |
|----------------|------|------|------|------|-----|-----|
| Spironolactone | 3537 | 3422 | 2788 | 1778 | 704 | 183 |
| Placebo | 3525 | 3392 | 2785 | 1754 | 735 | 194 |

B Death from Cardiovascular Causes, Myocardial Infarction, Stroke, or New or Worsening Heart Failure



No. at Risk

| | | | | | | |
|----------------|------|------|------|------|-----|-----|
| Spironolactone | 3537 | 3365 | 2712 | 1721 | 681 | 173 |
| Placebo | 3525 | 3331 | 2707 | 1695 | 707 | 184 |

Table 2. Competing-Risks Analysis of Primary, Secondary, and Safety Outcomes.

| Outcome | Spirolactone (N = 3537) | Placebo (N = 3525) | Hazard Ratio or Odds Ratio* | 95% CI† | P Value |
|--|----------------------------|-----------------------|--------------------------------|-----------|---------|
| Primary outcomes | | | | | |
| Death from cardiovascular causes or new or worsening heart failure — total no. of events (no. per 100 patient-years) | 183 (1.7) | 220 (2.1) | 0.91 | 0.69–1.21 | 0.51 |
| Death from cardiovascular causes, myocardial infarction, stroke, or new or worsening heart failure — no. (%) | 280 (7.9) | 294 (8.3) | 0.96 | 0.81–1.13 | 0.60 |
| Components of the primary outcomes — no. (%) | | | | | |
| Death from cardiovascular causes | 114 (3.2) | 116 (3.3) | 0.98 | 0.76–1.27 | |
| Recurrent myocardial infarction | 106 (3.0) | 107 (3.0) | 1.02 | 0.77–1.35 | |
| Stroke | 51 (1.4) | 42 (1.2) | 1.15 | 0.72–1.84 | |
| New or worsening heart failure | 58 (1.6) | 84 (2.4) | 0.77 | 0.51–1.16 | |
| Secondary and safety outcomes — no. (%) | | | | | |
| Death from cardiovascular causes, new or worsening heart failure, or clinically significant arrhythmia‡ | 173 (4.9) | 186 (5.3) | 0.95 | 0.77–1.17 | |
| Clinically significant arrhythmia | 20 (0.6) | 17 (0.5) | 1.45 | 0.67–3.12 | |
| Death from any cause | 166 (4.7) | 175 (5.0) | 0.95 | 0.77–1.17 | |
| Death from renal causes, dialysis, renal transplantation, or sustained drop in eGFR of $\geq 40\%$ | 37 (1.0) | 44 (1.2) | 0.84 | 0.54–1.30 | |
| Death from renal causes | 4 (0.1) | 4 (0.1) | | | |
| Dialysis or renal transplantation | 1 (<0.1) | 2 (0.1) | | | |
| Persistent drop in eGFR of $\geq 40\%$ | 32 (0.9) | 38 (1.1) | 0.84 | 0.52–1.34 | |
| Atrial fibrillation | 93 (2.6) | 87 (2.5) | 1.14 | 0.84–1.55 | |

* Numbers are hazard ratios calculated in a competing-risks analysis, except for the composite renal outcome (death from renal causes, dialysis, renal transplantation, or a sustained drop in the estimated glomerular filtration rate [eGFR] of $\geq 40\%$) and the persistent drop in eGFR of at least 40%, which are odds ratios calculated with logistic regression.

† The widths of the confidence intervals (CI) have not been adjusted for multiplicity and may not be used in place of hypothesis testing.

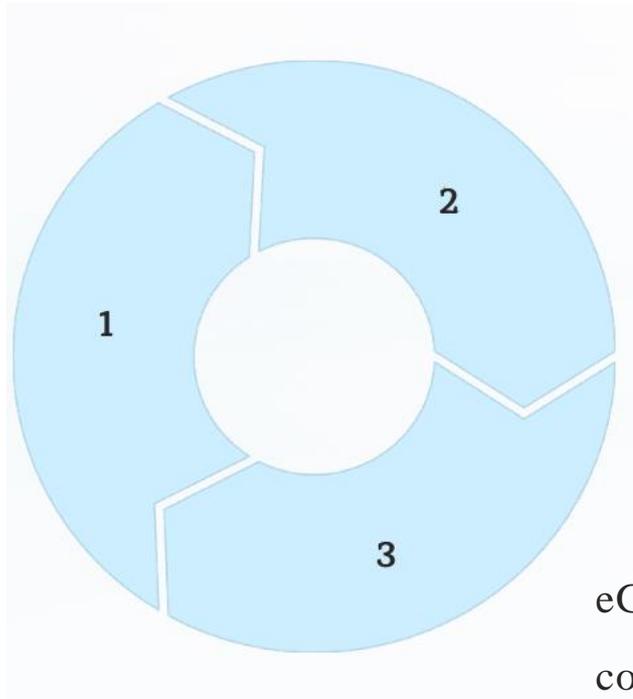
‡ Clinically significant arrhythmia was specified as ventricular tachycardia that led to an intervention, including electrical cardioversion, intravenous administration of antiarrhythmic agents, or chest compressions; any ventricular fibrillation; or any cardiac arrest that led to chest compressions, electrical cardioversion, or intravenous administration of antiarrhythmic agents or epinephrine.

Análisis de Seguridad: Hipercalcemia y Función Renal

Función Renal

Hipercalcemia

Interrupción del régimen en 39 pacientes (1,1%) con espironolactona y 20 (0,6%) con placebo.



Función Renal

Caída sostenida de la TFGe en 32 pacientes (0,9%) con espironolactona y 38 (1,1%) con placebo.

eGFR

eGFR al año: 88,5 ml/min/1,73 m² con espironolactona vs. 90,2 ml/min/1,73 m² con placebo (diferencia media, -1,8).

Table 3. Adverse Events.

| Event | Spironolactone (N = 3537) | Placebo (N = 3525) | P Value |
|---|------------------------------|-----------------------|---------|
| | <i>number (percent)</i> | | |
| Any serious adverse event | 255 (7.2) | 241 (6.8) | 0.54 |
| Hyperkalemia leading to discontinuation of trial regimen* | 39 (1.1) | 20 (0.6) | 0.01 |
| Any adverse event | 1157 (32.7) | 1086 (30.8) | 0.09 |
| Hypotension | 38 (1.1) | 29 (0.8) | 0.28 |
| Orthostatic hypotension | 16 (0.5) | 7 (0.2) | 0.06 |
| Breast tenderness | 20 (0.6) | 2 (0.1) | <0.001 |
| Gynecomastia | 81 (2.3) | 19 (0.5) | <0.001 |

* Hyperkalemia was prespecified as a potassium level of greater than 5.5 mmol per liter.

Comparación con Estudios RALES, EPHESUS y ALBATROSS

RALES

Mostró una reducción del 30% en la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

EPHESUS

Asoció el uso de eplerenona con una reducción del 15% en el riesgo de muerte y hospitalización por insuficiencia cardíaca post infarto con FEVI deprimida.

ALBATROSS

No mostró una reducción en el riesgo de eventos cardiovasculares con espironolactona en pacientes con infarto sin insuficiencia cardíaca.

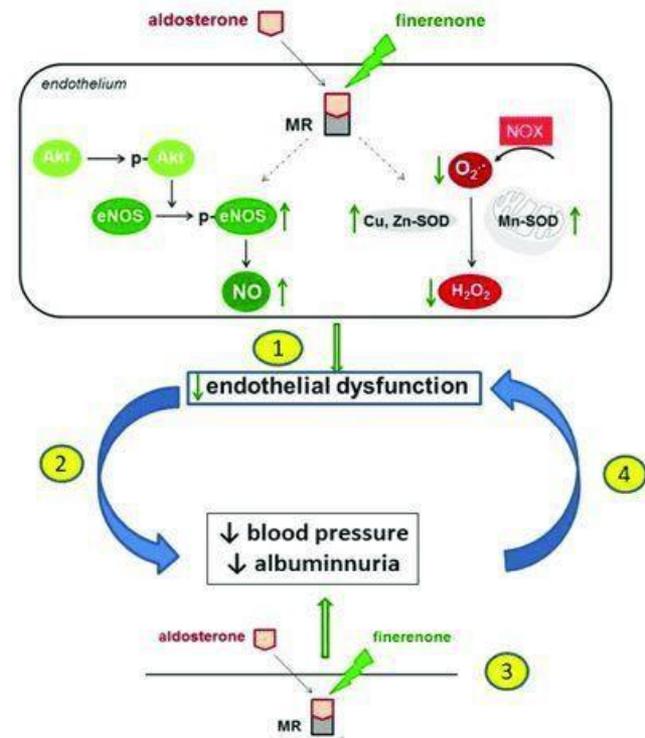
Nuevos Antagonistas Mineralocorticoides:

Enfermedad Renal Crónica

Finerenona se asoció con una menor incidencia de muerte cardiovascular, infarto, ACV u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Enfermedad Renal Establecida

Finerenona redujo el riesgo de insuficiencia renal, disminución de la TFGe o muerte por causas renales.



Conclusiones y del Estudio

La espironolactona **no redujo la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes tras un infarto de miocardio**. Se observó una mayor incidencia de hipercalemia y ginecomastia. Las mejoras en la atención clínica pueden haber reducido el poder del ensayo. Futuros ensayos deberían probar la hipótesis de un beneficio con mayor adherencia al régimen.

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 30, 2025

VOL. 392 NO. 5

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 E. Litwin, M.D.,
Venu Menon, M.D., Junbo Ge, M.D., Govinda J. Weerakkody, Ph.D., Yang Ou, Ph.D., Mathijs C. Bunck, M.D.,
Karla C. Hurt, B.S.N., Masahiro Murakami, M.D., and Barry A. Borlaug, M.D., for the SUMMIT Trial Study Group*

Tirzepatida para la IC con fracción de eyección conservada y obesidad

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HFpEF) es una condición compleja que afecta a millones de personas en todo el mundo. La obesidad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de HFpEF, y la adiposidad visceral juega un papel crucial en su progresión. El **ensayo clínico SUMMIT** evalúa la eficacia y seguridad de la tirzepatida, un agonista dual de los receptores GIP y GLP-1, en pacientes con HFpEF y obesidad.

El papel de la obesidad en la HFpEF

Adiposidad visceral

La adiposidad visceral, que se acumula alrededor de los órganos internos, contribuye a la evolución y progresión de la HFpEF. Un aumento en la masa de los adipocitos induce un estado de inflamación sistémica, que puede transmitirse al miocardio a través de la transformación proinflamatoria del tejido adiposo epicárdico.

Riesgo de HFpEF

El riesgo de HFpEF aumenta a medida que se incrementa el índice de masa corporal (IMC). Las intervenciones para la pérdida de peso, como la cirugía de bypass gástrico y el tratamiento con agonistas del receptor GLP-1, reducen la inflamación sistémica, disminuyen el volumen del tejido adiposo epicárdico y alivian los síntomas en pacientes con HFpEF.

Estudios previos con agonistas agonistas del receptor GLP-1

1 Dos ensayos clínicos evaluaron el uso de semaglutida, un agonista del receptor GLP-1, en pacientes con HFpEF y obesidad.

2 Los resultados mostraron que la activación del receptor GLP-1 no solo puede reducir los síntomas, sino también disminuir el riesgo de eventos adversos mayores de HFpEF.

3 Ambos estudios reportaron una reducción del 8 al 9% en el peso corporal, mejoría en el estado de salud y la tolerancia al ejercicio, así como un posible menor riesgo de empeoramiento de la HFpEF.

Tirzepatida: Un nuevo enfoque enfocado para la HFpEF y la obesidad

La tirzepatida es un agonista de acción prolongada de los receptores GIP y GLP-1, que ha demostrado inducir una pérdida de peso del 12 al 21% en pacientes con obesidad. Este ensayo clínico busca evaluar el efecto de la tirzepatida en los eventos de empeoramiento de la HFpEF, el estado de salud y la capacidad funcional en pacientes con HFpEF y obesidad.



Diseño del ensayo SUMMIT

Participantes

Se incluyeron hombres y mujeres de al menos 40 años con IC crónica (NYHA II/IV), FEVI > 50% y IMC de al menos 30. Los pacientes debían cumplir al menos uno de los siguientes criterios: un nivel elevado de NT-proBNP, aumento del tamaño de la aurícula izquierda, presiones de llenado elevadas en reposo o durante el ejercicio.

Asignación aleatoria

Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1 y de manera doble ciega, a recibir tirzepatida subcutánea a una dosis de 2.5 mg por semana o placebo, además de la terapia habitual.

Seguimiento

Los pacientes fueron evaluados cada 1 a 6 meses para medir el peso corporal, los síntomas de HFpEF, los eventos de empeoramiento de la HFpEF, los cambios en la medicación para la HFpEF y los eventos adversos.

Desenlaces Primarios: Evolución

Desenlaces Primarios Iniciales

El ensayo originalmente tenía dos desenlaces primarios: un compuesto jerárquico de muerte por cualquier causa o evento de empeoramiento de insuficiencia cardíaca, combinado con los cambios a las 52 semanas en la puntuación KCCQ-CSS y en la distancia de caminata de 6 minutos; y el cambio en la distancia de caminata de 6 minutos a las 52 semanas.

Revisión de los Desenlaces

Debido a los resultados del ensayo STEP-HFpEF y discusiones con la FDA, los desenlaces primarios se revisaron. El desenlace compuesto jerárquico se separó en dos desenlaces primarios distintos: uno centrado en eventos y otro en el estado de salud.

Desenlaces Primarios Redefinidos

Redefinidos

1 Desenlace Primario 1

Un compuesto de muerte adjudicada por causas cardiovasculares o un evento de empeoramiento de insuficiencia cardíaca, evaluado en un análisis de tiempo hasta el primer evento (con una asignación alfa de 0.04).

2 Desenlace Primario 2

El cambio a las 52 semanas en la puntuación KCCQ-CSS (con una asignación alfa de 0.01).

Definición de Eventos de Empeoramiento

Empeoramiento de Insuficiencia Cardíaca

Hospitalización

Exacerbación de los síntomas de insuficiencia cardíaca que resulta en hospitalización.

Terapia Intravenosa

Terapia intravenosa en un entorno de atención urgente.

Intensificación de la Terapia Diurética Oral

Aumento de la dosis de diuréticos orales debido a empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca.

Análisis estadístico

Intención de tratar

1

El análisis se basó en todos los pacientes que fueron aleatorizados e incluyó todo el período de tratamiento planificado, independientemente de si los pacientes continuaban recibiendo tirzepatida o placebo.

Prueba de suma de rangos de Wilcoxon

3

Las diferencias entre grupos en los cambios del KCCQ-CSS se analizaron utilizando la prueba de suma de rangos de Wilcoxon estratificada.

2

Modelo de regresión de Cox

Los criterios de valoración fueron analizados como el tiempo hasta el primer evento mediante un modelo de regresión de Cox, con tres covariables: antecedentes de diabetes, una puntuación HFpEF-ABA de 0,8 o superior o inferior a 0,8, y un nivel de NT-proBNP inferior a 200 o igual o superior a 200 pg/ml.

Diseño del Estudio

Participantes

Se incluyeron 1494 pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada y obesidad. 731 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tirzepatida o placebo.

Duración

El estudio duró una mediana de 2 años, con seguimiento de los pacientes hasta la visita final.

Características de los Pacientes

Pacientes

1

Edad Media

La edad media de los pacientes fue de 65,2 años.

2

Género

El 53,8% de los pacientes eran mujeres.

3

IMC

El IMC medio fue de 38,3.

4

Pruebas Funcionales

El KCCQ-CSS medio fue de 53,5 puntos, la distancia media en la prueba de Caminata de 6 minutos fue de 302,8 m

Criterios de Valoración Primarios

Criterio de Valoración Primario Compuesto

Se evaluó la muerte por causas cardiovasculares o un evento de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Resultados

Se observó un menor riesgo de eventos del criterio de valoración primario compuesto con tirzepatida en comparación con placebo.

Resultados del estudio

Criterio de valoración primario

La muerte por causas cardiovasculares o un evento de empeoramiento de la IC ocurrió en 36 pacientes (9,9%) del grupo de tirzepatida y en 56 pacientes (15,3%) del grupo placebo (5,5 y 8,8 eventos por cada 100 años-paciente de seguimiento, respectivamente; HR, 0,62; intervalo de confianza del 95%, 0,41 a 0,95; P = 0,026).

Análisis adicional

Cuando se excluyeron los eventos manejados únicamente con intensificación de la terapia diurética oral del análisis del criterio de valoración primario, la HR fue de 0,57 (IC del 95%, 0,34 a 0,95). La HR para un evento de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca fue de 0,54 (IC del 95%, 0,34 a 0,85) y para un evento de empeoramiento que resultó en hospitalización fue de 0,44 (IC del 95%, 0,22 a 0,87).

Efectos sobre la mortalidad

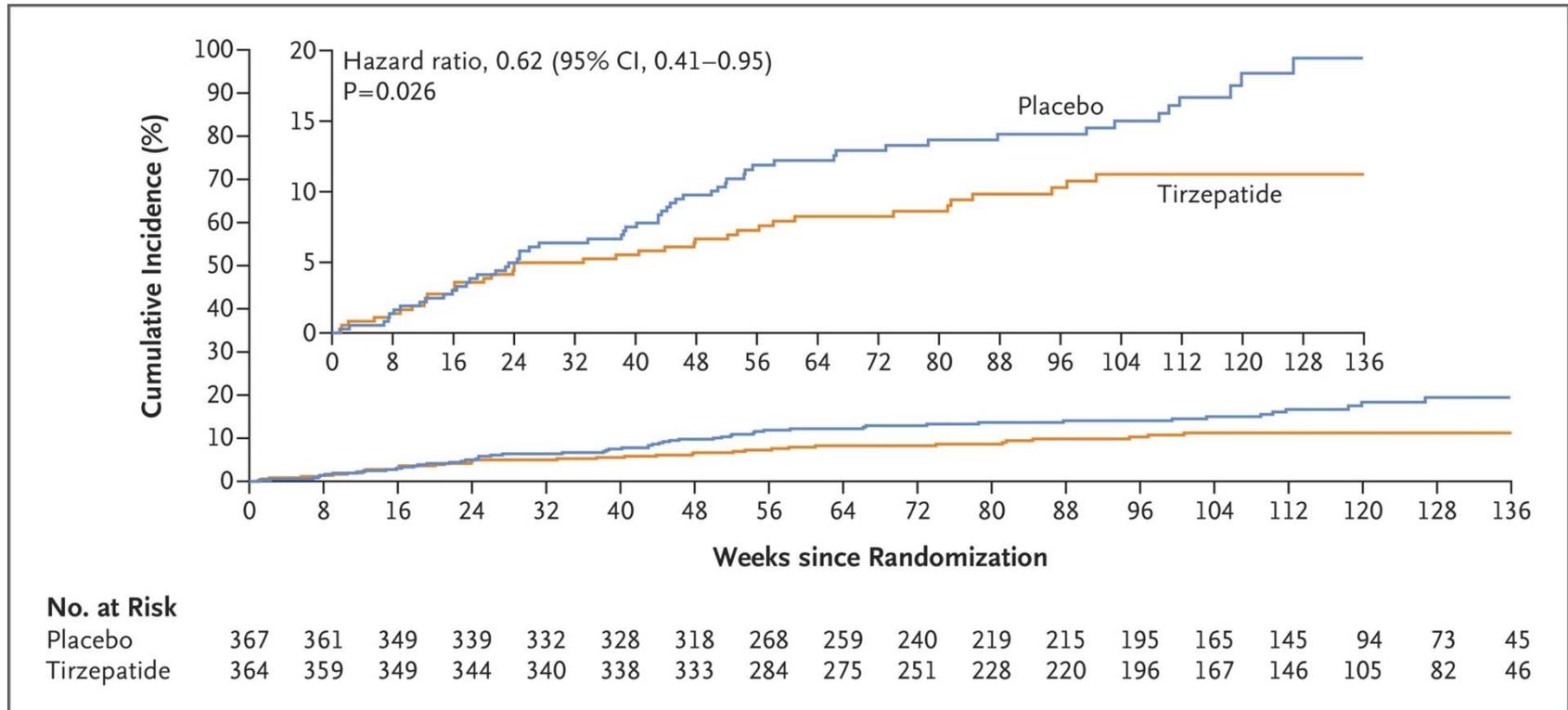
1 Mortalidad cardiovascular

De las 15 muertes cardiovasculares (muertes adjudicadas por causas cardiovasculares y por causas indeterminadas), 11 no fueron precedidas por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, y 2 (ambas en el grupo de tirzepatida) ocurrieron después de que los pacientes hubieran suspendido la medicación del ensayo por más de 15 meses.

2 Mortalidad por cualquier causa

La muerte por cualquier causa ocurrió en 19 pacientes del grupo de tirzepatida y en 15 pacientes del grupo placebo (razón de riesgos, 1,25; **IC del 95%, 0,63 a 2,45**).

Composite of Death from Cardiovascular Causes or a Worsening Heart-Failure Event.



Mejoras en la calidad de vida



Calidad de vida

A las 52 semanas, el aumento medio en el KCCQ-CSS fue de 19,5 puntos en el grupo de tirzepatida y de 12,7 puntos en el grupo placebo (diferencia mediana entre grupos, 6,9; IC del 95%, 3,3 a 10,6; $P < 0,001$).



Pérdida de peso

A las 52 semanas, el cambio porcentual medio en el peso corporal fue de $-13,9\%$ en el grupo de tirzepatida y de $-2,2\%$ en el grupo placebo (diferencia entre grupos: $-11,6$ puntos porcentuales; IC del 95%, $-12,9$ a $-10,4$; $P < 0,001$).



Capacidad de ejercicio

El aumento medio en la distancia de la prueba de caminata de 6 minutos fue de 26,0 m en el grupo de tirzepatida y de 10,1 m en el grupo placebo (diferencia mediana entre grupos: 18,3; IC del 95%, 9,9 a 26,7; $P < 0,001$).

Criterios de Valoración Secundarios

1

Pérdida de Peso

A las 52 semanas, el cambio porcentual medio en el peso corporal fue de $-13,9\%$ en el grupo de tirzepatida y de $-2,2\%$ en el grupo placebo (diferencia entre grupos: $-11,6$ puntos porcentuales; IC del 95%, $-12,9$ a $-10,4$; $P < 0,001$).

2

Capacidad Física

El aumento medio en la distancia de la prueba de caminata de 6 minutos fue de $26,0$ m en el grupo de tirzepatida y de $10,1$ m en el grupo placebo (diferencia mediana entre grupos: $18,3$; IC del 95%, $9,9$ a $26,7$; $P < 0,001$).

3

Inflamación

La disminución porcentual media en el nivel de PCR de alta sensibilidad fue de $-38,8\%$ en el grupo de tirzepatida y de $-5,9\%$ en el grupo placebo (diferencia entre grupos: $-34,9$ puntos porcentuales; IC del 95%, $-45,6$ a $-22,2$; $P < 0,001$) (Tabla 2 y Figuras S5 a S7).

Change in Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score (KCCQ-CSS).

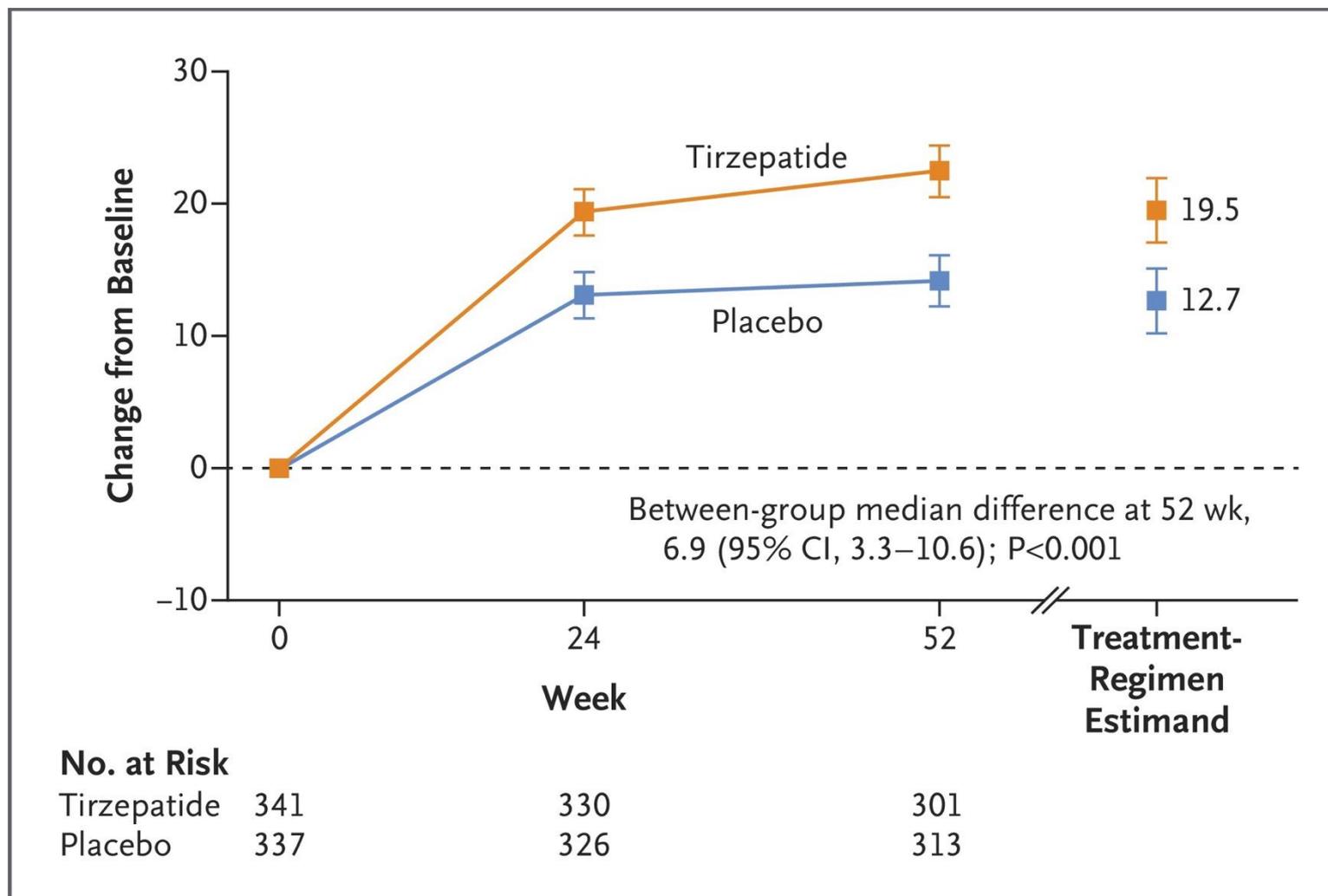


Table 2. Primary and Secondary End Points.*

| 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) | |

Seguridad y eventos adversos

Efectos Fisiológicos

Los efectos de la tirzepatida sobre la presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca a las 52 semanas consistieron en una disminución de ambas estadísticamente significativa

Eventos Adversos Síntomas Gastrointestinales

El número de eventos adversos graves pareció ser similar en ambos grupos. Los eventos adversos no fatales que llevaron a la interrupción del tratamiento ocurrieron en 23 pacientes (6,3%) en el grupo de tirzepatida y en 5 pacientes (1,4%) en el grupo placebo.

Quince pacientes (4,1%) en el grupo de tirzepatida suspendieron el tratamiento debido a síntomas gastrointestinales, mientras que en el grupo placebo no se reportaron interrupciones por esta causa.

Beneficios de la Tirzepatida

Reducción de Eventos

Se observó una reducción significativa en los eventos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca que resultaron en hospitalización o el uso de fármacos intravenosos.

Mejora del Estado de Salud

Se observó una mejora en el estado de salud, la tolerancia al ejercicio y una disminución del peso corporal y del nivel de PCR de alta sensibilidad.

Comparación con Estudios Previos

Previos



Ensayo SUMMIT

Los pacientes no presentaron niveles tan elevados de péptidos natriuréticos, a diferencia de ensayos previos.*



Ensayos STEP-HFpEF

Los pacientes inscritos en los ensayos STEP-HFpEF que evaluaron la semaglutida tenían niveles basales de NT-proBNP el doble de altos que los del ensayo SUMMIT.

*Pueden no estar significativamente elevados en muchos pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada relacionada con la obesidad, a pesar de la presencia de presiones de llenado cardiaco aumentadas y una disfunción funcional sustancial

Mecanismos de Acción

1

Pérdida de Peso

La tirzepatida reduce la masa grasa, lo que disminuye la expansión del volumen plasmático y la respuesta inflamatoria.

2

Agonismo de los Receptores GLP-1

El agonismo de los receptores GLP-1 podría revertir las características biológicas proinflamatorias de los adipocitos.

3

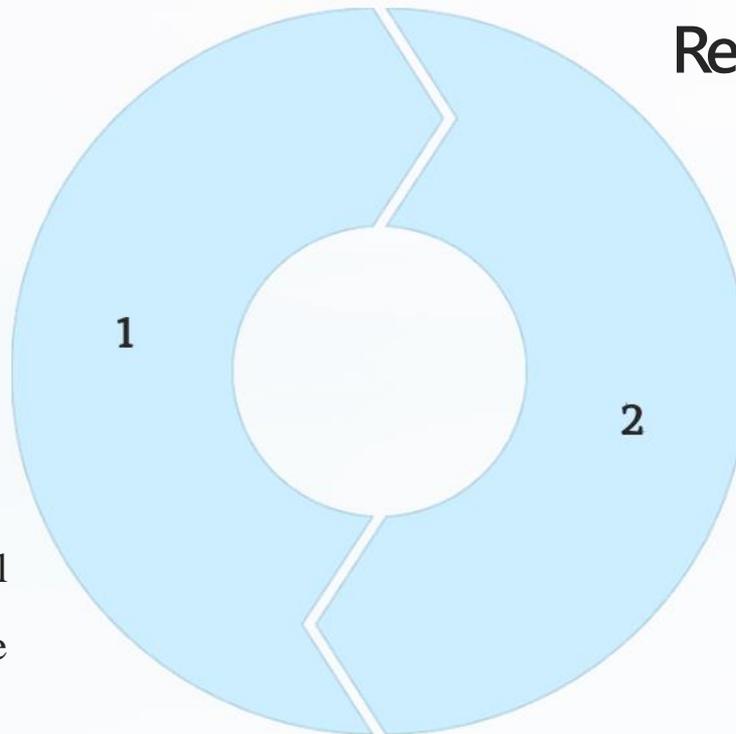
Agonismo de los Receptores GIP

La combinación del agonismo del receptor GIP con el del receptor GLP-1 podría suprimir la inflamación en los tejidos cardiacos adyacentes.

Limitaciones del Estudio

IMC

Se especificó un IMC de al menos 30 como criterio de elegibilidad.

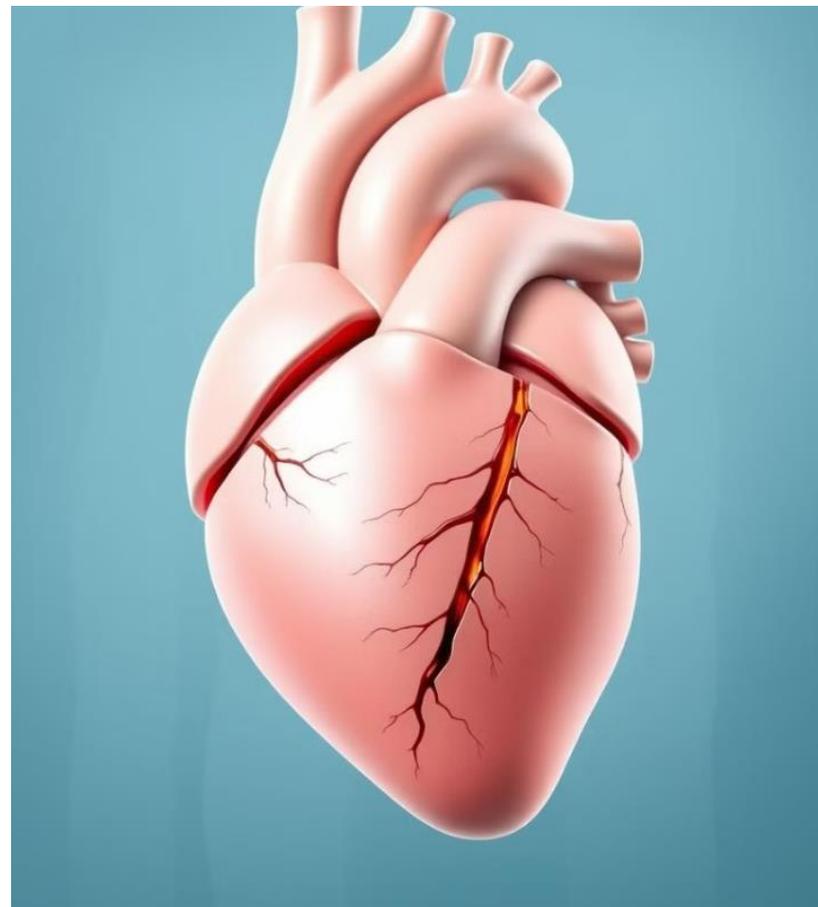


Relación Cintura-Altura

Muchos pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada tienen un IMC inferior a 30 pero presentan una relación cintura-altura anormal.

Conclusiones

El tratamiento semanal con tirzepatida durante una mediana de 2 años **redujo el riesgo de un compuesto de eventos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o muerte por causas cardiovasculares**, al tiempo que mejoró el estado de salud en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, obesidad y deterioro funcional.



Gracias

