

**TIRZEPATIDE FOR HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION AND OBESITY**

**Packer M, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. N Engl J Med. 2025; 392(5):427-37.**

**Introducción**

Es bien sabido que la Obesidad aumenta el riesgo de Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección preservada (IC FEVIp), así como la adiposidad visceral influye en su evolución y progresión mediante efectos proinflamatorios sistémicos. Por otro lado, intervenciones y terapias dirigidas a la pérdida de peso disminuyen el riesgo de desarrollo de IC FEVIp y alivia sus síntomas, tal y como se ha demostrado, recientemente, en los ensayos clínicos de Semaglutide STEP-HFpEF y STEP-HFpEF-DM.

Tirzepatide, un agonista de acción prolongada del GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa) y de los receptores del GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1), es capaz de generar una pérdida de peso significativa (entre el 12-21% en pacientes con obesidad), no habiendo sido evaluados, hasta el momento, sus efectos en beneficios cardiovasculares. Este artículo se engloba dentro del ensayo clínico SUMMIT

**Métodos**

Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Se aleatorizaron a 731 pacientes con insuficiencia cardíaca, FEVI > 50% e índice de masa corporal (IMC) > 30, para recibir Tirzepatide (hasta 15 mg vía subcutánea semanales) o placebo durante al menos 52 semanas. Los dos objetivos principales fueron un compuesto de muerte cardiovascular o evento de IC descompensada y la variación de la calidad de vida (Cuestionario de Miocardiopatía de Kansas City; KCCQ-CSS; las puntuaciones oscilan entre 0 y 100, con puntuaciones más altas que indican una mejor calidad de vida) a lo largo de las 52 semanas.

**Resultados**

La duración media del seguimiento fue de 104 semanas. Se encontraron **diferencias significativas** (RR 0.62; IC95 0.41-0.95; p = 0.026) en el **objetivo principal compuesto de muerte cardiovascular o evento de IC descompensada**, ocurriendo en 36 pacientes (9.9%) en el grupo de tirzepatida y en 56 pacientes (15.3%) en el grupo de placebo, existiendo esta significancia estadística particularmente en términos de **menor número de eventos de empeoramiento de insuficiencia cardíaca** (8% vs 14,2% RR 0,54; IC95: 0.34-0.85) que precisaron hospitalización (RR 0.44; IC95: 0.22-0.87) o necesidad de diuréticos intravenosos en servicios de urgencias. No se hallaron diferencias significativas en cuanto a muerte cardiovascular (2,2% vs 1,4%). La muerte por cualquier causa ocurrió en 19 pacientes en el grupo de tirzepatida y en 15 pacientes en el grupo placebo (RR 1.25; IC95: 0.63-2.45). Se hallaron **diferencias significativas en mejoría de la calidad de vida**, siendo evaluada a las 52 semanas mediante el KCCQ-CSS, hallándose un cambio medio (±DE) de 19.5±1.2 en el grupo de Tirzepatide respecto a 12.7±1.3 en el grupo de placebo (P<0.001).

A las 52 semanas, la reducción porcentual de peso fue de **-13.9% en el grupo de tirzepatida y -2.2% en el grupo de placebo**, existiendo, además, **una diferencia significativa (18,3m) en la distancia mediana recorrida en el test de marcha de 6 minutos**. Por otro lado, se observaron **menores niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRus) en el grupo de Tirzepatide** respecto a placebo (diferencia entre grupos **-34.9 puntos porcentuales**). Los eventos adversos (principalmente gastrointestinales) que precisaron la interrupción de la toma de Tirzepatide ocurrieron en 23 pacientes (6.3%), alcanzando el 72,1% del grupo de Tirzepatide la dosis objetivo de 15mg.

**Conclusiones y discusión**

Tirzepatide disminuye el riesgo del compuesto de muerte cardiovascular o evento de IC descompensada y mejoró la calidad de vida en pacientes con IC FEVIp y Obesidad en comparación con el placebo. Esto se acompañó de una **disminución de PCRus** (marcador de inflamación sistémica) y de una **disminución del peso**. En el estudio SUMMIT **no se valoró la presencia de niveles elevados de péptidos natriuréticos** a diferencia de ensayos previos, ya que estos niveles se encuentran infraestimados en pacientes con obesidad y no añaden valor significativo en el diagnóstico en aquellos con alta probabilidad de IC FEVIp, así como los pacientes presentaban **importantes limitaciones en su calidad de vida y casi la mitad** había experimentado **un episodio de IC descompensada que precisó hospitalización o diuréticos intravenosos en el año previo**.

**PLOZASIRAN (ARO-APOC3) FOR SEVERE HYPERTRIGLYCERIDEMIA. THE SHASTA-2 RANDOMIZED CLINICAL TRIAL**

**Gaudet D, et al. Plozasiran (ARO-APOC3) for Severe Hypertriglyceridemia: The SHASTA-2 Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2024; 9(7):620-30.**

**Antecedentes**

La hipertrigliceridemia severa (HTGs), definida como una hipertrigliceridemia > 500 mg/dL, es generalmente multifactorial, involucrando factores genéticos y ambientales tales como la dieta, el estilo de vida, el consumo de alcohol, fármacos y/o comorbilidades como hipotiroidismo, obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Confiere un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), esteatohepatitis no alcohólica y pancreatitis aguda, cuya morbilidad persiste invariable a pesar de los tratamientos actuales (fibratos, ácidos grasos ω-3, o icosapentó de etilo).

Este estudio fue realizado para determinar la tolerabilidad, eficacia y dosis de Plozasiran, un fármaco basado en ARN de pequeño de interferencia (siRNA) contra apolipoproteína C3 (APOC3; inhibidor del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos), para disminuir la trigliceridemia y los niveles de APOC3, así como evaluar sus efectos sobre el perfil lipídico.

**Métodos**

Este estudio se trata de un ensayo clínico de fase 2b, controlado con placebo, doble ciego, que incluyó a 229 adultos con hipertrigliceridemia en ayunas en el rango de 500 a 4000 mg/dL, y que realizaban tratamiento con hipolipemiantes. Aquellos del grupo de Plozasiran recibieron 2 dosis subcutáneas (10, 25 o 50 mg) o placebo, en los días 1 y la semana 12, con un seguimiento total del estudio de 48 semanas.

**Resultados**

El objetivo principal fue **evaluar el cambio medio porcentual de los triglicéridos** en la semana 24, al ser comparado con placebo. El nivel basal medio (±DE) de triglicéridos fue de 897 (625) mg/dL y el nivel plasmático medio de APOC3 fue de 32 (16) mg/dL. **Plozasiran indujo reducciones significativas y dependientes de la dosis en los niveles de triglicéridos de -57%** (IC95: -71.9% - -42.1%; p < 0.001) **y de APOC3 de -77%** (IC95: -89.1% - -65.8%; p < 0.001) a la semana 24, **utilizando a dosis de 50mg**. El 90.6% de los pacientes (144 de 159) alcanzaron unos niveles de triglicéridos < 500 mg/dL.

Plozasiran se asoció con un **aumento dependiente de dosis de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc)**, particularmente con la dosis de 50mg, con un incremento del 60% (IC95: 31%-89%; p<0.001). Sin embargo, no se hallaron incrementos de los niveles de apolipoproteína B (ApoB) y se halló una **reducción significativa de los niveles de colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (no HDLc)** en todas las dosis (-20% en la dosis más alta), así como existieron **reducciones significativas de los niveles de colesterol remanente y de ApoB48**, con **incrementos de los niveles de HDLc** hasta la semana 48.

No existieron diferencias en la tasa de eventos adversos al ser comparado con placebo. Los eventos adversos fueron de leves a moderados, no relacionados con el tratamiento y, además, ninguno condujo a la discontinuación del estudio o a la muerte.

**Conclusiones y discusión**

En este ensayo clínico aleatorizado en pacientes con HTGs, Plozasiran condujo a disminuciones sustanciales y duraderas en los niveles de triglicéridos y lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRTs), con un perfil de seguridad y tolerabilidad generalmente favorable. Redujo los niveles de triglicéridos de forma significativa, logrando que en >90% se alcanzaran niveles < 500 mg/dL, umbral asociado al riesgo de pancreatitis aguda. En conjunto, estos resultados apoyan el concepto de que una inhibición profunda y sostenida de APOC3 podría proporcionar una protección significativa contra una condición potencialmente mortal que, hasta la fecha, no cuenta con terapias efectivas aprobadas.

Se requerirán estudios adicionales para determinar si Plozasiran modifica favorablemente el riesgo de complicaciones asociadas a la HTGs.

Además, los aumentos fisiológicos en los niveles de LDLc, podrían verse compensados con la reducción observada en el colesterol remanente, factor de riesgo cardiovascular independiente para la ECVA, y las reducciones concomitantes en los niveles de triglicéridos, no HDLc y, sobre todo, con la ausencia de incremento en los niveles de ApoB. Los efectos pleiotrópicos de Plozasiran sobre estas lipoproteínas aterogénicas y generadoras de ECVA deberán ser evaluados en un ensayo de mayor tamaño.

Hazte SOCI@  
de la SAHTA  
o Actualiza tus datos +

La SAHTA en las  
Redes Sociales  
Sigue todas las actividades y  
novedades de la sociedad en.



PLANCUÍDATE+  
-SAL = +SALUD

