

Tirzepatida mostró resultados promisorios en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada y obesidad

Tirzepatide showed promising results in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity

Comentado de:

Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al. SUMMIT Trial Study Group. *N Engl J Med.* 2025;392(5):427-437. doi: 10.1056/NEJMoa2410027. PMID: 39555826¹

Resumen estructurado

Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad de tirzepatida en participantes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y obesidad.

Diseño, lugar y participantes

Ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, realizado en nueve países. Incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección $\geq 50\%$ y un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 .

Intervención

Los participantes fueron aleatorizados a recibir tirzepatida (titulada hasta 15 mg por vía subcutánea, semanal) o placebo, durante al menos 52 semanas (un año).

Medición de resultados principales

Los dos puntos finales principales fueron:

- Un desenlace combinado de muerte adjudicada a causas cardiovasculares o empeoramiento de la insuficiencia

cardíaca, determinada por la ocurrencia de eventos que requirieron hospitalización, medicación intravenosa en un ámbito de emergencias o intensificación de la terapia con diuréticos orales (evaluado en un análisis del tiempo hasta el primer evento).

- El cambio en la puntuación de la escala KCCQ-CSS (acrónimo de *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score*), que mide la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca cuya puntuación varía entre 0 y 100, con puntajes más altos indicando una mejor calidad de vida.

Resultados Principales

Un total de 364 pacientes fueron asignados a recibir tirzepatida y 367, placebo. La duración media del seguimiento fue dos años. Los participantes tenían una edad de $65,2 \pm 10,7$ años e IMC $38,2 \pm 6,7$ kg/m²; 53,8% (n = 393) eran mujeres. La Tabla 1 sintetiza los resultados sobre desenlaces cardiovasculares.

Al año de seguimiento, el aumento medio en el puntaje del KCCQ-CSS fue $19,5 \pm 1,2$ y $12,7 \pm 1,3$ en los grupos tirzepatida y placebo, respectivamente, con una diferencia entre grupos de 6,9 (intervalo de confianza [IC] del 95% 3,3 a 10,6). Cinco pacientes (1,4%) asignados a placebo y 23 pacientes (6,3%) asignados a tirzepatida suspendieron la medicación debido a eventos adversos, principalmente gastrointestinales.

Tabla 1. Resultados principales del ensayo SUMMIT de tirzepatida semanal vs. placebo. Notas: IC: intervalo de confianza

Desenlace	Tirzepatida, n (%)	Placebo, n (%)	Hazard ratio (IC 95%)
Combinación de mortalidad cardiovascular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca	36 (9,9%)	56 (15,3%)	0,62 (0,41 a 0,95)
Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca	29 (8,0%)	52 (14,2%)	0,54 (0,34 a 0,85)
Muerte por causas cardiovasculares	8 (2,2%)	5 (1,4%)	1,58 (0,52 a 4,83)

Conclusiones de los autores

El tratamiento con tirzepatida redujo el riesgo de muerte por causas cardiovasculares o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con placebo y mejoró el estado de salud en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección

preservada y obesidad.

Fuente de financiamiento

Estudio financiado por Eli Lilly. Registro en ClinicalTrials.gov número NCT04847557

Comentario

La tirzepatida es un innovador agonista dual de los receptores del polipéptido insulínotropico dependiente de glucosa (GIP, por sus iniciales en inglés) y del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1, por sus iniciales en inglés), diseñado para regular la glucosa, facilitar la pérdida de peso y mejorar marcadores cardiometabólicos. Este enfoque combina efectos que van más allá de la diabetes, posicionándolo como una opción terapéutica integral que podría revolucionar la atención de pacientes con múltiples comorbilidades.

Este fármaco fue aprobado por la agencia regulatoria de los EE.UU. (FDA, por sus iniciales en inglés) para el tratamiento de la diabetes tipo 2² en 2022 y para el tratamiento crónico de la obesidad y el sobrepeso en personas con al menos una comorbilidad relacionada en 2023³. Además, a fines de 2024 se convirtió en la primera molécula aprobada para tratamiento

del síndrome de apneas del sueño en pacientes con obesidad⁴.

La evidencia actual respalda su eficacia. Los ensayos clínicos SURPASS han demostrado que tirzepatida supera a tratamientos como insulinas degludec y glargina, e incluso a semaglutida, en el control de la glucemia de pacientes con diabetes⁵⁻⁸. En cuanto a la obesidad, los resultados del estudio SURMOUNT-1 muestran reducciones de peso del 15 al 20 %⁹, logrando una eficacia que se acerca a la de la cirugía bariátrica, estimada alrededor de 30 % al año de seguimiento¹⁰.

Por su parte, los resultados del ensayo SUMMIT destacan su impacto en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, mejorando tanto los resultados cardiovasculares como la calidad de vida en los pacientes con obesidad, aunque los efectos secundarios gastrointestinales siguen siendo un desafío a superar¹. Vale la pena destacar que si bien el efecto observado sobre la calidad de vida es significativo en el aspecto estadístico, su magnitud es considerada pequeña desde el punto de vista clínico¹¹. Por otro lado, el efecto protector observado en el desenlace principal combinado está traccionado por la reducción del riesgo de eventos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca¹.

Si bien tirzepatida aún no está disponible en Argentina, los datos actuales invitan a reflexionar sobre su potencial integración al arsenal terapéutico actual para el manejo de pacientes con múltiples comorbilidades cardiometabólicas. En un sistema de salud que busca tratamientos efectivos y costo-eficientes, este tipo de opciones plantea tanto oportunidades como retos logísticos y económicos, lo que exigirá un análisis cuidadoso de su efectividad en el mundo real.

Por último, es importante señalar que en la práctica, más de la mitad de los pacientes a quienes se les prescriben agentes agonistas GLP-1 abandonan el tratamiento durante el primer año, muchas veces por su alto costo o sus efectos adversos¹². Los efectos de la discontinuación de estas drogas incluyen el rebote metabólico y la reganancia de peso significativa¹³, con deterioro potencial en la calidad de vida e incremento del riesgo cardiovascular. En este contexto, emerge un dilema ético que nos invita a reflexionar sobre la prescripción de terapias novedosas de altísimo costo, que si bien prometen una revolución en el manejo del peso, la diabetes y el riesgo cardiovascular, muchos pacientes no podrán sostener (tal vez, quienes más lo necesiten), con efectos rebote devastadores¹⁴.

Conclusiones de las comentadoras

Este ensayo amplía el conocimiento sobre el efecto de la tirzepatida, agonista dual de receptores de GIP y GLP-1, en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y obesidad mostrando resultados clínicos relevantes. A pesar de los resultados prometedores, este fármaco enfrenta desafíos relacionados con sus efectos adversos y su alto costo, con una alta tasa de abandono potencial —como se ha documentado con los agonistas GLP-1—, lo que resalta la necesidad de una prescripción equilibrada y personalizada. Aunque representa una herramienta innovadora, la eventual incorporación de tirzepatida al sistema de salud argentino debería incluir un análisis de su costo-beneficio e impacto a largo plazo, a la vez que su implementación requiere un enfoque ético y estratégico para asegurar su accesibilidad y efectividad sostenida, en especial en poblaciones vulnerables.

Publicado el 04/02/2025.

Karin Kopitowski [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires; Departamento de Medicina, Universidad Nacional de La Matanza. karin.kopitowski@hospitalitaliano.org.ar]

Valeria Vietto [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires; Departamento de Educación, Universidad Hospital Italiano de Buenos Aires. valeria.vietto@hospitalitaliano.org.ar]

Kopitowski K, Vietto V. Tirzepatida mostró resultados promisorios en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada y obesidad. *Evid Actual Pract Ambul.* 2025;28(1):e007151. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/evidencia.v28i2.7151>. Comentado de: Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al. SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2025;392(5):427-437. doi: 10.1056/NEJMoa2410027. PMID: 39555826

Referencias

1. Packer M, Zile MR, Kramer CM, SUMMIT Trial Study Group, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2025;392(5):427-37.
2. US Food and Drug Administration. New Drug Therapy Approvals 2022; 2023. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/new-drug-therapy-approvals-2022#first> [Last access: 2025-02-04].
3. US Food and Drug Administration. FDA Approves New Medication for Chronic Weight Management; 2023. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-medication-chronic-weight-management> [Last access: 2025-02-04].
4. US Food and Drug Administration. FDA Approves First Medication for Obstructive Sleep Apnea; 2024. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-medication-obstructive-sleep-apnea#:~:text=Today%2C%20the%20U.S.%20Food%20and,diet%20and%20increased%20physical%20activity> [Last access: 2025-02-04].
5. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, SURPASS-2 Investigators. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10295):143-155.
6. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, SURPASS-2 Investigators, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(6):503-15.
7. Ala M, Jafari RM, Dehpour AR, et al. Tirzepatide outcompetes long-acting insulin in managing type 2 diabetes: a meta-analysis of three phase 3 randomized controlled trials. *Int J Obes (Lond).* 2024;48(12):1684-95.
8. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(6):534-45.
9. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, SURMOUNT-1 Investigators, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205-216.

10. van Rijswijk A, van Olst N, Schats W, et al. What Is Weight Loss After Bariatric Surgery Expressed in Percentage Total Weight Loss (%TWL)? A Systematic Review. *Obes Surg.* 2024;31(8):3833–3847.
11. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, et al. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(20):2379–90.
12. Do D, Lee T, Peasah SK, et al. GLP-1 Receptor Agonist Discontinuation Among Patients With Obesity and/or Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open.* 2021;7(5):e2413172.
13. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, SURMOUNT-4 Investigators, et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024;331(1):38–48.
14. Kopitowski K. Los costos ocultos del éxito: agonistas de GLP-1 y el dilema ético de la discontinuación; 2025. Available from: <https://fundacionmf.org.ar/los-costos-ocultos-del-exito-agonistas-de-glp-1-y-el-dilema-etico-de-la-discontinuacion/>.

