

¿QUÉ DEBO SABER SOBRE LA TIRZEPATIDA EN INSUFICIENCIA CARDIACA?

Autor: Marcos García Aguado (Cardiólogo clínico en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda. Madrid)

Fecha de publicación: 26/02/2025

Patología: Insuficiencia cardiaca / Categoría: Mirada crítica

Tiempo de lectura: 4 minutos



*Este post incluye opiniones de su autor. Las partes del texto subrayadas contienen **enlaces** a la evidencia científica en la que se sustenta.*

“La insuficiencia cardiaca preservada es la forma más común y se asocia pacientes con sobrepeso y obesidad. La semaglutida y ahora la tirzepatida han demostrado beneficios en este grupo poblacional. Los datos del estudio SUMMIT colocan a la tirzepatida en una posición aparentemente ventajosa, aparente porque hay aspectos del estudio cuestionables”

La compañía comercializadora de la **tirzepatida**, un fármaco dual con beneficios en pacientes con obesidad e insuficiencia cardiaca preservada (ICFEP), tal y como concluyen los resultados del estudio [SUMMIT](#), dado a conocer en noviembre de 2024 en la reunión científica de la **Asociación Americana del Corazón (AHA)**.

LA OBESIDAD Y LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Los pacientes con [obesidad](#) tienen un riesgo aumentado de desarrollar ICFEP, entre otras causas, porque la adiposidad visceral induce retención de sodio y, por tanto, expansión del volumen circulante. Además, favorece un estado proinflamatorio que generan lesiones miocárdicas. Todo en conjunto favorece un aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y una menor adaptabilidad de éste a dicha situación, lo que favorece el desarrollo de insuficiencia cardiaca.

No debemos olvidar que el desarrollo de IC se asocia a un empeoramiento pronóstico, y que las descompensaciones de IC van reduciendo la supervivencia del paciente, con un efecto acumulativo.

LA TIRZEPATIDA

Actualmente hay dos fármacos que reducen de forma potente el peso y aportan beneficios más allá de la pérdida ponderal: la **semaglutida** y la **tirzepatida**.

Mientras que la **semaglutida** es un análogo GLP-1, la **tirzepatida** es un fármaco dual, con efecto análogo GLP-1 y activador de los receptores GIP, ambos implicados en la regulación del apetito a nivel cerebral.

Centrándonos en la **tirzepatida**, fue aprobada tanto por la **FDA** como por la **EMA** (*ambas agencias reguladoras del medicamento, de EE. UU. y Europa, respectivamente*) para el tratamiento de la obesidad y del sobrepeso.

ESTUDIO SUMMIT

Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico fase 3, que incluyó 731 pacientes (*367 aleatorizados a placebo y 364 a tirzepatida*) con obesidad (*no con sobrepeso*) y diagnóstico de ICfEp estable. La investigación valoraba la seguridad y eficacia de las dosis de **tirzepatida** subcutánea de 5, 10 y 15 mg semanal en comparación con placebo en este tipo de pacientes, independientemente de la glucemia. El objetivo principal fue un compuesto de primera visita a urgencias por IC, hospitalización por IC, necesidad de intensificación diurética oral y muerte cardiovascular. También se valoró como objetivo principal la calidad de vida mediante el **Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City (KCCQ-CSS)**.

Los participantes tenían una media de edad de 65,2 años, con un porcentaje de varones y mujeres equilibrado (*53,8% de mujeres*). El **IMC** medio fue de 38 kg/m². Los pacientes presentaban una mala calidad de vida con una puntuación baja en el **KCCQ-CSS**, casi la mitad habían presentado una descompensación reciente (*12 meses previos*) de su IC, y los niveles de PCR-US (*marcador de inflamación*) estaban significativamente elevados (*valor promedio de 5,8 mg/dl*). Es decir, los pacientes incluidos estaban claramente sintomáticos y deteriorados, y su función renal estaba significativamente deteriorada.

El 80% tenían prescrito fármacos inhibidores del **sistema renina angiotensina/dual sacubitrilo-valsartán**, 70% estaban con un **betabloqueantes**, algo más del 33% con **bloqueantes de la aldosterona** y solo el 19% con **iSGLT2**. Más del 70% tomaban diuréticos.

RESULTADOS

El objetivo combinado principal del estudio se redujo un 38% (*HR* 0,62; *IC* 95% 0,41-0,95) en los pacientes a tratamiento con **tirzepatida** en comparación con placebo, con una mediana de seguimiento de unos 2 años, fundamentalmente por la reducción significativa de las hospitalizaciones por IC, necesidad de terapia urgente endovenosa o intensificación de la terapia diurética oral (*HR* 0,54%; *IC* 95% 0,34-0,85), notorio a partir de los 3 meses del inicio de terapia. Las hospitalizaciones por IC se redujeron un 66% (*IC* 95% 0,22-0,87). En cambio, la mortalidad cardiovascular no presentó diferencias significativas entre la **tirzepatida** y placebo.

La reducción del riesgo absoluto fue considerable, de un 5,37%. El NNT fue de 19 (*IC* 95% 10-173) es decir, uno de cada 19 pacientes se beneficiaría del tratamiento con tirzepatida.

El fármaco de estudio mejoró significativamente el estado de salud de los pacientes y la tolerancia al ejercicio, redujo significativamente el peso corporal y mejoró los marcadores relacionados con la inflamación sistémica, con una reducción significativa de la PCR-US del 38,8% frente al 5,9% del grupo placebo.

No se observaron efectos adversos distintos de los observados en investigaciones previas y la tasa de abandonos secundarios a los síntomas gastrointestinales fueron del 4,1%, en línea con los estudios previos (*total de abandonos del 6,3% frente al 1,4% con placebo*).

OTROS DATOS DEL ESTUDIO SUMMIT

Se realizó una división de los pacientes del estudio **SUMMIT** en tertiles en base a su IMC, y el índice de cintura-altura. Los pacientes con los valores de IMC más altos tenían niveles de [NTproBNP](#) más bajos y valores de PCR-US más altos. Los pacientes con mayor adiposidad central tenían peor función renal, más deterioro funcional y niveles de PCR más altos.

Los beneficios reportados por la **tirzepatida** no difirieron entre los diferentes IMC analizados ni entre los distintos valores de índice cintura-altura. En cambio, se observó una mayor mejora de la calidad de vida y la capacidad de ejercicio entre los pacientes con un IMC de partida más alto.

También se dividieron los pacientes del estudio **SUMMIT** según la pérdida ponderal alcanzada. Los que perdieron más peso mostraron más beneficios en el test de calidad de vida, el test de la marcha y en los valores de PCR-US.

PUNTOS CUESTIONABLES DEL ESTUDIO

- La inclusión de pacientes se basó en el cuestionado [índice de masa corporal](#), por tanto, no se añadieron otros criterios que podrían mejorar el diagnóstico adecuado de obesidad, como el índice de cintura/altura.
- El objetivo principal combinado incluía un término polémico, la [necesidad de intensificación diurética oral](#).
- No se demostró una reducción de la mortalidad cardiovascular y si analizamos por separado cada una de las variables incluidas en la evaluación de la mortalidad, tampoco se observaron reducciones significativas en ninguna de ellas. Aunque no se alcanza significación estadística, los datos cuantitativos indican mayor número de fallecidos en el brazo tratado con **tirzepatida**. Por tanto, ¿la **tirzepatida** solo modula la progresión de la enfermedad?
- El tamaño del estudio es modesto. Además, de los 1.494 pacientes cribados inicialmente solo se aleatorizaron 731 (48,92% del total), lo que puede afectar a la validez externa del estudio.
- El NNT del estudio presenta un intervalo de confianza excesivamente amplio, lo que reduce la confiabilidad en la contundencia de los resultados.
- ¿Qué hacemos con la terapia una vez que el paciente regrese a un peso adecuado y mejore de su insuficiencia cardiaca?, ¿[los efectos son debidos a la pérdida ponderal o](#) hay efectos relacionados con el propio fármaco independientes de la reducción de peso?
- La aparición de los resultados del estudio **STEP-HFpEF** con **semaglutida** parece haber influido en el estudio **SUMMIT**, puesto que se modificaron las variables de resultado con el estudio ya avanzado ¿?
- No olvidemos que estos datos no pueden extrapolarse a los pacientes con IC reducida (es un fármaco con efecto a nivel muscular, precaución). Igualmente hay que recordar el efecto a nivel muscular que tienen estos fármacos, por tanto, asociar siempre a una dieta proteica.

¿EN QUE LUGAR QUEDA LA SEMAGLUTIDA?

La fórmula inyectada de la **semaglutida** (fármaco análogo GLP1) ya demostró los beneficios en población con ICpEF, tanto en población con diabetes mellitus como sin ella, en la serie de estudios [STEP-HF](#): la semaglutida mejoró los síntomas y redujo las limitaciones físicas de los pacientes.

Pero ¿la **semaglutida** solo mejora los síntomas del paciente y su estado funcional? Si esto fuera así, se establecería una diferencia entre la **semaglutida** y la **tirzepatida**, lo que apoyaría la existencia de un efecto más allá del asociado a la reducción de la obesidad. Ahora bien, disponemos de una revisión post-HOC publicada en septiembre de 2024 en la revista [Lancet](#) que analizaba los efectos de la **semaglutida** en ICpreservada y en la ligeramente reducida mediante una valoración de diversos estudios aleatorizados: **SELECT**, **FLOW**, **STEP-HFpEF** y **STEP-HFpEF DM**, incluyendo un total de 22.282

pacientes que evaluaba el combinado de muerte cardiovascular y empeoramiento de los eventos de insuficiencia cardiaca, concluyendo que la **semaglutida** reduce el objetivo combinado a expensas de la reducción del empeoramiento de insuficiencia cardiaca, sin cambios en la mortalidad cardiovascular, al igual que la **tirzepatida**, aunque estamos ante un análisis post-HOC, generador de hipótesis.

También se ha [publicado](#) un estudio que compara los diferentes fármacos para el tratamiento de la obesidad, tanto comercializados como en experimentación. El estudio concluye que la **tirzepatida** es más potente que la **semaglutida**. Pero no estamos ante estudios de comparación directa, por tanto, esta investigación solo es generadora de hipótesis.

Otra diferencia entre **semaglutida** y **tirzepatida** es la evidencia sobre reducción de eventos cardiovasculares. Ambos fármacos han demostrado mejorar el control de factores de riesgo cardiovascular y los parámetros inflamatorios, lo que debería traducirse en una disminución de eventos cardiovasculares. La [semaglutida](#) lo ha demostrado en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y obesidad, independientemente de la glucemia. No disponemos por el momento de resultados al respecto con **tirzepatida**.



Ilustración 1. Analizamos el estudio SUMMIT. CARPRIMARIA

REFERENCIAS

[N Engl J Med. 2025 Jan 30;392\(5\):427-437](#)

Reunión THT 2025. Boston.

[The Lancet. Volume 404, Issue 10456, September 07, 2024](#)