

Highlights del Congreso ESC

SIAC
SOCIEDAD INTERAMERICANA
DE CARDIOLOGÍA



ESC Congress
2023 Amsterdam
Onsite & Online, 25-28 August

Congreso Europeo de Cardiología 2023

Estudio QUEST

¿Medicina tradicional china para la insuficiencia cardíaca?

Introducción

Recientemente en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología 2023 en Ámsterdam, se presentó el estudio QUEST (*Qiliqiangxin in heart failure: assessment of reduction in mortality*); el cual generó gran expectativa ya que es el primer estudio aleatorizado de un medicamento usado en medicina tradicional china para la insuficiencia cardíaca.

Se trata del **Qiliqiangxin**, el cual es un extracto de 11 tipos de productos herbales constituido por las especies *ginseng radix et rhizoma*, *astragali radix*, *aconiti lateralis radix preparata*, *semen descurainiae lepidii*, *salvia miltiorrhiza radix et rhizoma*, *alismatis rhizoma*, *cinnamomi ramulus*, *polygonati odorati rhizoma*, *periploca cortex*, *carthami flos* y *citri reticulatae pericarpium*.¹

Desde el 2004 fue aprobado por la Administración Estatal de Alimentos y Medicamentos de China y a partir del 2014 se incluyó en las Guías Chinas para el manejo de la Falla Cardíaca, por lo que en la última década se ha incrementado la investigación alrededor de este producto con diferentes estudios en donde se ha reportado su impacto benéfico en la hipertrofia, el remodelado y la disfunción cardíaca. Esto fue objetivado inicialmente en un estudio aleatorizado en donde se incluyeron 512 pacientes y en el que finalmente se demostró una reducción estadísticamente significativa en el NT-ProBNP, en la clase funcional según clasificación NYHA, en cuestionarios de calidad de vida y en prueba de tolerancia al ejercicio por ergometría en el grupo intervención². Por otra parte, a través de modelos experimentales se han tratado de dilucidar los

mecanismos moleculares implicados en los efectos cardíacos de este compuesto y son múltiples las vías moleculares relacionadas, algunas de estas son el incremento y activación del PPAR γ como regulador del remodelado cardíaco, inmunomodulación a través de balance entre TNF- α e IL-10, e inhibición del TGF- β ^{1,3-5}.

Generalidades del estudio y resultados

En el estudio QUEST se evaluó la eficacia clínica y el perfil de seguridad del Quiliqiangxin en pacientes con Falla Cardíaca con FEVI reducida, con el desenlace primario compuesto de re-hospitalización por empeoramiento de insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular. El estudio se diseñó como un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, multicéntrico y dirigido por eventos, el cual fue llevado a cabo en 133 centros en China en el que se lograron incluir 3110 pacientes y se aleatorizaron 1:1 al grupo de intervención. Los pacientes del grupo de intervención (1555) recibieron Quiliqiangxin 4 cápsulas, 3 veces al día vs placebo, adicional a tratamiento estándar de insuficiencia cardíaca crónica. Los criterios de inclusión y exclusión del protocolo original se encuentran en la tabla 1. ⁶

Tabla 1

Criterios de inclusión
1. Consentimiento informado firmado
2. Edad ≥ 18 años en el momento del consentimiento.
3. Diagnóstico establecido de insuficiencia cardíaca durante al menos 3 meses, de acuerdo con la "Guía de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca en China" emitida por la Rama Cardiovascular de la Asociación Médica China.
4. FEVI $\leq 40\%$ (ecocardiograma, radionúclidos, ventriculografía, angiografía de contraste o resonancia magnética cardíaca);
5. Clasificación funcional cardíaca de la NYHA II a III, con síntomas clínicos estables
6. NT-proBNP sérico ≥ 450 pg/ml
7. Tratamiento basal estandarizado sin ajustes de dosis y administrados por vía intravenosa durante al menos 2 semanas antes de la inscripción
8. El tratamiento farmacológico estandarizado incluye: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) o inhibidores de la neprilisina de los receptores de angiotensina (ARNI), beta bloqueador y antagonista de los receptores de aldosterona, en dosis óptimas
Criterios de exclusión:
1. Insuficiencia cardíaca causada por enfermedad valvular, cardiopatía congénita, enfermedad pericárdica, arritmia o enfermedad no cardíaca, o secundaria a disfunción de otros órganos (como insuficiencia renal, hepática, etc.); insuficiencia cardíaca derecha causada por causas pulmonares; insuficiencia cardíaca aguda.
2. Revascularización coronaria (intervención coronaria percutánea [PCI] o cirugía revascularización miocárdica [CABG]) o terapia de sincronización cardíaca planificada después de la aleatorización, o terapia de resincronización cardíaca antes de la inscripción.
3. Cualquier afección fuera de las enfermedades cardiovasculares, como por ejemplo tumor maligno, enfermedad mental grave, enfermedades hematopoyéticas, enfermedad del sistema neuroendocrino,

aminotransferasas hepáticas y fosfatasa alcalina ≥ 3 veces el límite superior de normalidad, función renal anormal con creatinina sérica > 2 mg/dl, potasio > 5.5 mmol/L.
4. Pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, miocarditis, aneurisma aórtico, disección aórtica o cambios hemodinámicos evidentes causados por enfermedad valvular
5. Shock cardiogénico, arritmia maligna no controlable, bloqueo sinusal o auriculoventricular de segundo grado tipo II o superior sin tratamiento con marcapasos, angina de pecho inestable progresiva o infarto de miocardio agudo
6. Hipertensión arterial no controlada o hipotensión
7. Participación en otro estudio clínico
8. Mujeres en edad fértil que no estén dispuestas a utilizar un método anticonceptivo aceptado médicamente que se considere fiable según el criterio del investigador, mujeres que tengan una prueba de embarazo positiva en la inscripción o aleatorización, mujeres que estén dando lactancia materna.
9. Alergia al medicamento en investigación
10. Incapacidad del paciente, en opinión del investigador, para comprender y/o cumplir con los medicamentos del estudio, los procedimientos o cualquier condición que pueda hacer que el paciente no pueda completar el estudio.

Los resultados del estudio mostraron unas características basales de la población con edad promedio de 62 años, 72.1% eran hombres, FEVI promedio del 32%, y mediana de NT-proBNP de 1730.80 pg/ml.

A una mediana de seguimiento de 18.3 meses, el desenlace primario ocurrió en 389 pacientes (25.02%) en el grupo de Quiliciangxin y en 467 pacientes (30.03%) en el grupo placebo (HR: 0.78; IC 95% 0.68-0.90; $p < 0.001$), mostrando una reducción del riesgo del 22%. Este efecto se relacionó con un menor riesgo (reducción del 24%) de re-hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (HR: 0.76; IC95%, 0.64 a 0.90; $p = 0.002$) y muerte cardiovascular (reducción del 17%) (HR: 0.83; IC95%, 0.68 a 0.99; $p = 0.045$) en el grupo de intervención. En el análisis por subgrupos, el efecto del Quiliciangxin fue consistente en los subgrupos predefinidos, incluidos los subgrupos definidos por la edad, por nivel de NT-proBNP, y en pacientes con o sin inhibidores del receptor de angiotensina/neprilisina (ARNIs).

Con respecto a los desenlaces secundarios, se evidenció mayor reducción en niveles de NT-proBNP entre el inicio y seguimiento a 3 meses en el grupo de Quiliciangxin (-444.00 [rango intercuartil -1401.00 a 85.00]) vs el grupo placebo (-363.00 [rango intercuartil -1280.00 a 183.00]) ($p = 0.047$).

En relación con los desenlaces en seguridad, no hubo diferencia significativa en mortalidad por todas las causas, (221 pacientes (14.21%) en el grupo de Quiliciangxin y 262 pacientes (16.85%) en el grupo de placebo (HR: 0.84; IC95%, 0.70 a 1.01; $p = 0.058$)). Las cápsulas del medicamento fueron bien toleradas, sin diferencias importantes entre los dos grupos en eventos adversos, incluyendo síntomas gastrointestinales, empeoramiento de la función renal y aumento de las enzimas hepáticas.

Comentario personal:

El estudio QUEST es llamativo ya que trae consigo, paradójicamente, un nuevo medicamento para el tratamiento de insuficiencia cardíaca crónica al evaluar un compuesto usado de manera antiquísima por la medicina china tradicional como una terapia adicional moderna.

Los resultados de eficacia del estudio son promisorios y son el punto de partida para la realización de nuevas investigaciones con relación a desenlaces clínicos en otros grupos poblacionales que confirmen estos resultados y así considerar este compuesto como parte de las opciones terapéuticas en insuficiencia cardíaca crónica. Por otra parte, también debe motivar a investigación farmacológica buscando aislar el o los principios activos de este compuesto que tienen una función molecular específica con efectos cardíacos benéficos para el desarrollo de fármacos específicos.

Por último, hay que tener en cuenta que el régimen terapéutico del Quiliqiangxin de 4 tabletas 3 veces al día aumenta en 12 cápsulas la terapia farmacológica de la insuficiencia cardíaca, que per se es un tratamiento de múltiples medicamentos, en el que si no se dispone de una *polipill* o presentaciones combinadas de fármacos puede traer limitaciones importantes en la adherencia al mismo por la cantidad de tabletas y cápsulas a ingerir. Además de esto, si bien en el estudio no se reportaron diferencias en eventos adversos, hay que tener en cuenta que los productos herbales se han asociado históricamente a mayor riesgo de lesión hepática, renal e incluso hematológica, a la par que existen interacciones medicamentosas potenciales, a destacar los anticoagulantes orales, por lo que el seguimiento estrecho a los pacientes es fundamental para prever cualquier situación deletérea y tratarla tempranamente.



Dr. Danilo Weir Restrepo
Residente de Medicina Interna
Universidad CES
Medellín, Colombia
Líder Emergente Sociedad Interamericana de Cardiología

Referencias

1. Xiao, H., Song, Y., Li, Y., Liao, Y. hua & Chen, J. Qiliqiangxin regulates the balance between tumor necrosis factor- α and interleukin-10 and improves cardiac function in rats with myocardial infarction. *Cell Immunol* **260**, 51–55 (2009).
2. Li, X. *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of qili qiangxin capsules in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* **62**, 1065–1072 (2013).
3. Tao, L. *et al.* Traditional Chinese Medication Qiliqiangxin attenuates cardiac remodeling after acute myocardial infarction in mice. *Sci Rep* **5**, (2015).
4. Han, A. *et al.* Qiliqiangxin Attenuates Cardiac Remodeling via Inhibition of TGF- β 1/Smad3 and NF- κ B Signaling Pathways in a Rat Model of Myocardial Infarction. *Cellular Physiology and Biochemistry* **45**, 1797–1806 (2018).
5. Sun, X. *et al.* Qiliqiangxin improves cardiac function and attenuates cardiac remodelling in doxorubicin-induced heart failure rats. *Pharm Biol* **58**, 417–426 (2020).
6. Yao, W. *et al.* Study protocol for a randomized controlled trial: Qiliqiangxin in heart failure: assessment of reduction in mortality (QUEST). *BMC Complement Med Ther* **20**, (2020).