

Highlights del Congreso ESC

SIAC
SOCIEDAD INTERAMERICANA
DE CARDIOLOGÍA



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

Congreso Europeo de Cardiología 2023

Estudio STEP HFpEF

Semaglutida en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada y obesidad

La prevalencia de insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección preservada (HFpEF) se encuentra en permanente incremento. Los pacientes con obesidad e IC presentan una alta carga de síntomas, mala calidad de vida, deterioro funcional y escasas terapias farmacológicas. A su vez, el 80% de los pacientes con HFpEF presentan obesidad.

En este contexto, el Dr. Mikhail Kosiborod presentó uno de los estudios más esperados del Congreso Europeo de Cardiología 2023 #ESCCongress: el estudio STEP-HFpEF, que intentó resolver la pregunta de si Semaglutida 2.4mg/semana agregado al tratamiento estándar, mejoraba la calidad de vida y el peso en los pacientes con obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) e HFpEF.

El estudio STEP-HFpEF¹ tuvo un punto final dual: el cambio en la puntuación del Cuestionario de calidad de vida de Kansas City (KCCQ-CSS); y el cambio en el peso corporal a las 52 semanas. Los objetivos secundarios confirmatorios fueron la distancia en el test de la camina de 6 minutos y un compuesto de valoración jerárquica para el cual se comparó el número de victorias (*win-ratio*) entre los grupos de Semaglutida y placebo.

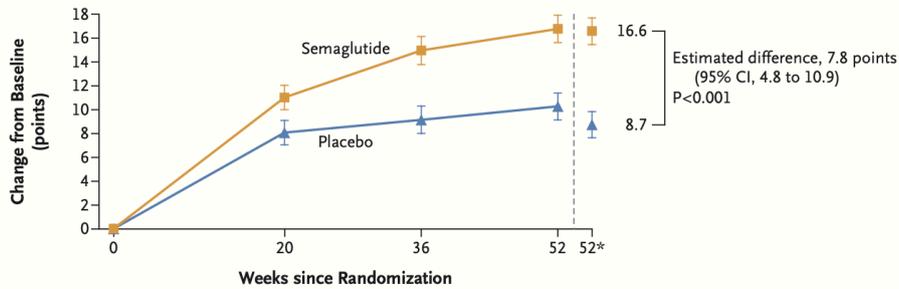
Los pacientes eran elegibles si presentaban una FE_Y $\geq 45\%$, NYHA II a IV, < 90 puntos en el KCCQ-CSS y ≥ 1 de los siguientes: presiones de llenado elevadas, NT-ProBNP elevado + anomalías ecocardiográficas estructurales u hospitalización por IC dentro de los 12 meses previos + uso de diurético y/o anomalías ecocardiográficas.

Al inicio del estudio, los pacientes mostraban IC, limitaciones físicas y baja tolerancia al ejercicio: el 66.2% se encontraban en CF II de la NYHA y el 33.8% estaba en CF III-IV. Más del 65% tenían un $\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$. La mediana del KCCQ-CSS fue de 58.9 puntos y la mediana de la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos de 320 metros.

¹ Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. The New England Journal of Medicine Aug 25 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2306963

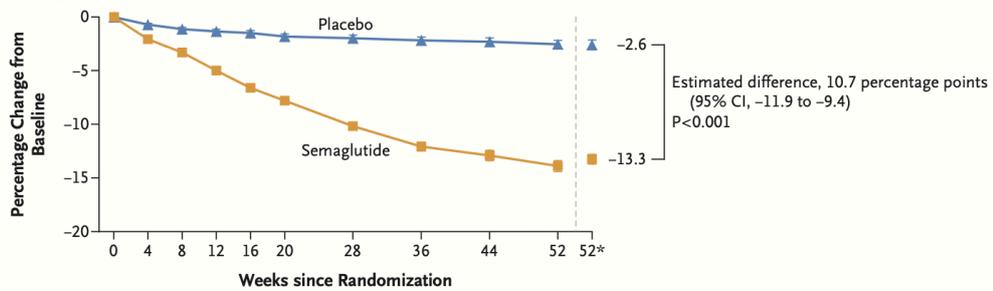
En relación a los resultados, se observó un cambio medio en el KCCQ-CSS de 16.6 puntos con Semaglutida en comparación con 8.7 puntos con placebo (dif. estimada 7.8 puntos; $p < 0.001$). Asimismo, el cambio medio en el peso durante el mismo período fue de -13.3% con Semaglutida y -2.6% con placebo (dif. estimada -10.7%; $p < 0.001$).

A Change in KCCQ-CSS



No. of Participants	20		36		52		52*	
Semaglutide	263	249	225	243	263	263	263	263
Placebo	266	242	217	237	266	266	266	266

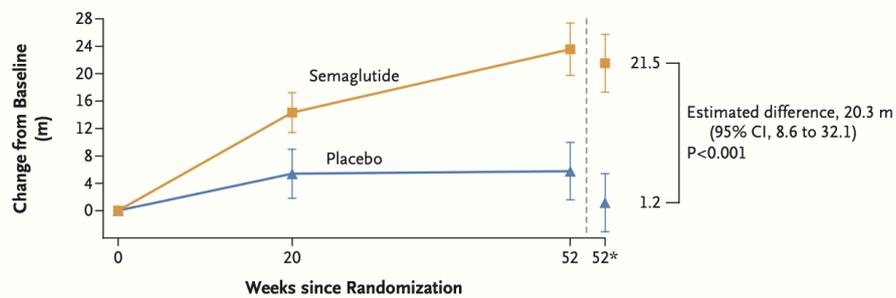
B Change in Body Weight



No. of Participants	20		28		36		44		52		52*	
Semaglutide	263	255	254	250	246	252	239	243	240	246	263	263
Placebo	266	259	249	250	243	246	243	239	233	242	266	266

En cuanto a los criterios de valoración secundarios, se evidenció un cambio medio en la distancia recorrida en la prueba de la caminata de los 6 minutos de 21.5 metros para Semaglutida vs 1.2 metros para placebo (dif. estimada 20.3 metros, $p < 0.001$).

A Change in 6-Minute Walk Distance

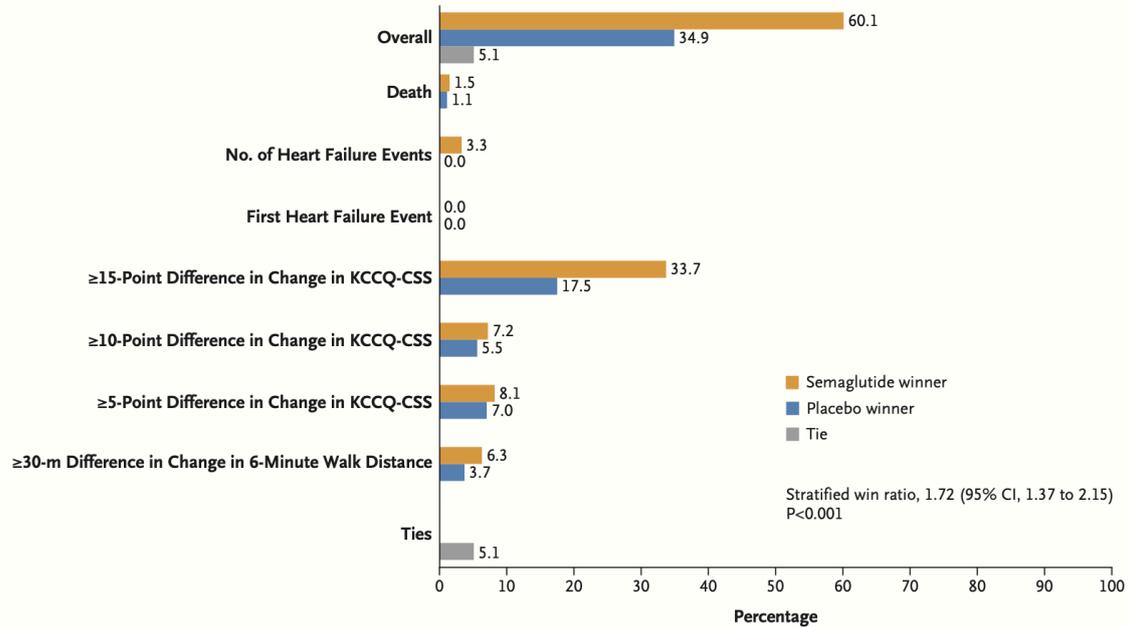


No. of Participants	20		52		52*	
Semaglutide	263	245	240	263	263	263
Placebo	266	232	225	266	266	266

Además, el cambio medio en los niveles de proteína C reactiva (PCR) fue de -43.5% y -7.3% con Semaglutida y placebo respectivamente ($p < 0.001$), el cambio en el NTproBNP fue de -20.9% y -5.3% para Semaglutida y placebo respectivamente. En el compuesto de

los puntos jerárquicos los partidos ganados con Semaglutide fueron superiores a placebo (win/ratio 60 para Semaglutide vs 35 para placebo).

B Stratified Win Ratio for Hierarchical Composite End Point



En cuanto a los eventos adversos, 1 paciente del grupo Semaglutida y 12 del grupo placebo experimentaron hospitalización por IC o visita a departamento de emergencia por IC (HR 0.08, IC95%: 0-0.42). Semaglutida fue bien tolerada y sin evidenciar eventos adversos significativos (la interrupción del estudio debido a eventos adversos, sobre todo gastrointestinales, fue más común entre los que recibieron Semaglutida [13,3 % frente a 5,3%]).

Comentarios:

La obesidad es una de las enfermedades menos tratada y más subestimada. Sabemos que la obesidad, la resistencia a la insulina y la inflamación sistémica de bajo grado (adiposopatía), genera una constelación de anomalías cardiometabólicas que probablemente sean la causa raíz del desarrollo y la progresión de la insuficiencia cardíaca. Los procesos patológicos multisistémicos se han asociado durante mucho tiempo con esta afección también y son impulsores de sus manifestaciones y complicaciones clínicas. Dirigir el tratamiento hacia la pérdida de peso con un abordaje multidimensional resulta lógico, principalmente cuando los cambios en el estilo de vida no fueron suficientes o no fueron exitosos.

Como cardiólogo, la mejoría de la calidad de vida de mis pacientes es un punto clave en el tratamiento. En este estudio el impacto sobre calidad de vida fue el más elevado que hemos visto con cualquier otra terapia en este grupo de pacientes...si lo comparamos con los iSGLT2 (fármacos con indicación clase I en HFpEF según las recientes guías también presentadas en ESC23), el último ensayo que mostró un beneficio tan marcado en las puntuaciones de KCCQ fue PRESERVED-HF, con una diferencia de 5,8 puntos con

dapagliflozina² comparado con el STEP-HFpEF que mostró una mejoría de 7.8 puntos. Esta mejoría se observó en todas las categorías de obesidad según un subanálisis publicado al día siguiente al estudio³. Asimismo reduce dos marcadores claves en HFpEF: el NT-ProBNP y la PCR, ambos en forma MUY significativa. En toda la comunidad cardiológica nos encantaría contar con datos de puntos finales duros (mortalidad, MACE, IC), pero me pregunto...¿es necesario?. Hace sólo unas semanas se anunciaron los resultados del estudio SELECT que mostraran que la Semaglutida reduce 20% el riesgo de eventos cardiovasculares (MACE) en adultos con sobrepeso u obesidad, en todos los componentes. La mayoría de los pacientes con HFpEF tienen sobrepeso u obesidad y tendrían indicación de tratamiento farmacológico según las guías canadienses de tratamiento para la obesidad⁴. Una de las preguntas que surge es que sólo el 3% de los pacientes tenían tratamiento con iSGLT2 (durante el reclutamiento aún no estaba los resultados de DELIVER ni EMPEROR-PRESERVED) y si resultará igualmente efectivo cuando este tratamiento se encuentre totalmente implementado. La respuesta intuitiva (dado el mecanismo diferente de acción) parecería que sí, pero aún no tenemos la certeza. El posible que el próximo estudio en pacientes con HFpEF, DM y obesidad (STEP-HFpEF DM resultados en el 2024) nos brinde más información en este interrogante.

En este contexto y en nuestra realidad, los arGLP-1 son, para muchos, prohibitivamente caros y sólo pueden ampliar las brechas inherentes a los determinantes sociales de la salud. Si se pudiera reducir la prevalencia de obesidad o tratarla precozmente, antes de que se produzcan las complicaciones, se podría reducir la carga social y económica que esta enfermedad representa para todo la comunidad.

Se podría proponer que el éxito de los iSGLT2 y ahora del arGLP-1 sugieren que una parte importante de la HFpEF está impulsada por anomalías funcionales metabólicas y celulares. Si abordamos el tratamiento de las personas con HFpEF y obesidad con un fármaco que muestra seguridad, efectos directos sobre múltiples componentes la de adiposopatía e indirectos sobre otras comorbilidades, hipertensión arterial, placas ateroscleróticas, lípidos, inflamación, función endotelial, etc. y como si fuera poco efectividad clínica en reducción de MACE (SELECT trial)...todo sugiere fuertemente que podría convertirse en una terapia que resultará modificadora de esta enfermedad.

² Nassif, M.E., Windsor, S.L., Borlaug, B.A. et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med* 27, 1954–1960 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01536-x>

³ Semaglutide in HFpEF across obesity class and by body weight reduction: a prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial. *Nat Med* (2023). <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02526-x>

⁴ CMAJ August 04, 2020 192 (31) E875-E891; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.191707>



Dr. Ezequiel Forte

Cardiólogo miembro titular de SAC y Fellow de SIAC
Co-Director de SIAComunidad
Miembro del consejo SIACPREVENT
Director del consejo de cardiometabolismo de la SAC
Asesor científico del comité de obesidad y diabetes de la FAC
Director médico en CENDIC