

## Cartas de los lectores

## Conclusiones sobre el estudio STEP-HFPEF

## Conclusions about the STEP-HFPEF study

Emiliano Salmeri<sup>1</sup>, Paula Pérez Terns<sup>2</sup>

1 Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento (IADT). 2 Sanatorio Dupuytren.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 5 de Octubre de 2023

Aceptado después de revisión

el 15 de Noviembre de 2023

[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)

## Palabras clave:

Semaglutide,  
insuficiencia cardíaca,  
obesidad.

## Keywords:

Semaglutide,  
heart failure,  
obesity.Los autores declaran no tener  
conflicto de intereses

La insuficiencia cardíaca (IC) con función preservada (ICFep) se mostró refractaria a los tratamientos farmacológicos con eficacia comprobada en el manejo de la IC con función reducida, tal como ocurriera en los estudios CHARM-Preserved (candesartan), I-Preserved (irbesartan), TOPCAT (espironolactona) y Paragon (sacubitrilo/valsartán). Esta tendencia sólo se revirtió con la llegada de los iSGLT2 al convertirse en la primera indicación farmacológica con evidencia IA en ambos tipos de IC. En ese escenario, Mihail Kosiborod presentó el estudio STEP-HFpEF<sup>1</sup> encargado de medir la eficacia de semaglutide en pacientes con ICEFp y obesidad con un trabajo que, a priori, fijó puntos finales blandos en los cuales el descenso de peso (aspecto en el que la droga demostró su solvencia en el estudio STEP 1) podría influir considerablemente. En efecto, el objetivo final primario fue el cambio en el score de calidad de vida KCCQ-CSS y el cambio en el peso a la semana 52. Los objetivos secundarios involucraron la mejoría en la prueba de caminata de 6 minutos, en los niveles de PCR y de péptidos natriuréticos y en el punto final jerárquico compuesto por muerte de cualquier causa a la semana 57, cantidad de eventos de insuficiencia cardíaca, diferencias en el KCCQ-CSS y en la prueba de caminata. Para el análisis de este último punto final, fue novedoso no recurrir al *tiempo al primer evento* sino al método de *win ratio*, puesto que contempla mejor la totalidad de eventos, lo cual es clave en un cuadro productor de morbilidad y en el que el primer evento puede no ser el más importante.

Podían ingresar al estudio los pacientes mayores de edad, con FEY superior a 45%, obesidad, desde clase funcional NYHA II, KCCQ-CSS menor a 90 puntos, test de caminata mayor a 100 metros y alguno de los siguientes: elevación de las presiones de llenado ventricular (por medición invasiva), elevación de péptidos natriuréticos estra-

tificados por BMI, asociado a anomalía ecocardiográfica u hospitalización por insuficiencia cardíaca en los últimos 12 meses. Se excluyeron los pacientes con diabetes y quienes perdieron al menos 5 kg en los 3 meses previos al ingreso. Como era esperable, el estudio contó con mayoría femenina (56.1%), mayor a 65 años (promedio de 69 años), con buena presencia de hipertensión arterial (81.9%) y FEY elevada (promedio 57%). Dado que la obesidad fue criterio de inclusión el IMC promedio fue 37 kg/m<sup>2</sup>, con un sorprendentemente elevado perímetro de cintura (promedio 119.4 cm) considerando la mayoría femenina. Un dato no menor es que sólo el 3.6% recibía iSGLT2 al ingreso.

Los resultados fueron los esperados en relación al score KCCQ-CSS, más teniendo en cuenta la caída del IMC observada. Sin embargo, es interesante la reducción significativa observada de NT-ProBNP, situación que incluso podría estar infraestimada si se considera que los péptidos natriuréticos se elevan menos en obesidad, posiblemente por sobreexpresión de neprilisina, mayor presencia de receptores que promueven su eliminación y mayor excreción renal por hiperfiltrado<sup>2</sup>. Aunque parezca menor, demostrar mejoría en calidad de vida es importante por ser un determinante positivo en la adherencia al tratamiento, punto de gran relevancia en un cuadro con gran impacto presupuestario y de alta prevalencia.

Si bien una crítica posible a formularle al estudio es que la calidad de vida siempre mejora cuando una tecnología sanitaria genera adelgazamiento, Nature Medicine publicó un análisis preespecificado del STEP-HFpEF demostrando que estos resultados son independientes al IMC, robusteciendo la idea de que podría existir un efecto concreto en la ICFep<sup>3</sup> y que podría explicar la reducción significativa del 9% de las internaciones por IC ocurrida en un metaanálisis publicado en 2019<sup>4</sup>.

Por último, otra arista interesante del estudio es convertirse en la primera comprobación empírica de la existencia de uno de los fenotipos teóricos descritos en ICEFp. Desde hace tiempo se postula que se trata de una enfermedad centrípeta, en dónde la afectación cardíaca llega como consecuencia de un estado inflamatorio sistémico promovido por la presencia de enfermedades extracardíacas (diabetes, obesidad, EPOC, HTA, ERC). En este marco, existirían diferentes fenotipos de ICEFp de acuerdo con la presencia de ciertos rasgos característicos que una revisión reciente agrupó en tres: el de edad vascular incrementada, el obeso-metabólico y el joven con bajo BNP<sup>5</sup>. En este sentido, el STEP-HFpEF confirmaría la existencia del segundo grupo desde una intervención clínica real.

En suma, si bien STEP-HFpEF no parece por sí sólo extender la indicación de arGLP1 a la insuficiencia cardíaca, nos aporta información sobre la conveniencia de su utilización en pacientes con ICEFp y perfil metabólico, certificando desde la praxis concreta la existencia de este fenotipo, y aumentando la expectativa por conocer si este efecto se mantiene en pacientes con ICEFp y sin obesidad.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med* **2023**. Doi: 10.1056/NEJMoa2306963.
2. Çelik A, Kılıçaslan B, Temizhan A, et al. How to Use Natriuretic Peptides in Patients with Heart Failure with Non-Reduced Ejection Fraction? *Anatol J Cardiol* **2023**; 27: 308 - 318.
3. Borlaug BA, Kitzman DW, Davies MJ, et al. Semaglutide in HFpEF across obesity class and by body weight reduction: a prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial. *Nat Med* **2023**; 29: 2358 -2365.
4. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* **2019**; 7: 776 - 785.
5. Peters AE, Tromp J, Shah SJ, et al. Phenomapping in heart failure with preserved ejection fraction: insights, limitations, and future directions. *Cardiovasc Res* **2023**; 118: 3403 - 3415.