



Ensayo

Daniel de Jesús Berrios Jiménez

Estudio “STEP-HFpEF” – Insuficiencia Cardíaca

Parcial I

Cardiología

Dr. Alonso Díaz Reyes

Licenciatura en Medicina Humana

Quinto Semestre

Comitán de Domínguez, Chiapas a 11 de septiembre de 2025

Ensayo sobre el estudio “STEP-HFpEF”

Introducción

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF, del inglés Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) es cada vez más prevalente, especialmente en personas con obesidad. A pesar de su carga clínica (síntomas, limitaciones físicas, calidad de vida deteriorada), las opciones terapéuticas que mejoran directamente los síntomas y la función física en este subgrupo han sido limitadas. Este estudio —denominado STEP-HFpEF— evaluó si semaglutide 2.4 mg, administrado una vez por semana, mejoraría síntomas, limitaciones físicas, capacidad de ejercicio, inflamación, y reduzca peso en pacientes con HFpEF y obesidad, en comparación con placebo.

Diseño del estudio

- Tipo de estudio: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado.
- Población: 529 pacientes con HFpEF y obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), con FEVI (fracción de eyección ventricular izquierda) al menos 45%. Edad mediana: 69 años; 56,1% mujeres.
- Duración: 52 semanas de tratamiento, con seguimiento hasta 57 semanas para seguridad.
- Intervención: Semaglutide 2.4 mg semanal versus placebo. Escalado desde dosis menor hasta la dosis objetivo.
- Criterios de inclusión adicionales: Síntomas funcionales clase II-IV de la NYHA; puntuaciones relativamente bajas en cuestionario de calidad de vida (KCCQ-CSS < 90); capacidad para caminar al menos 100 m en los 6 minutos; además, uno de varios criterios de confirmación: elevaciones en péptidos natriuréticos + anomalías ecocardiográficas; o hospitalización reciente; etc.
- Objetivos primarios duales:
 1. Cambio desde línea de base en el Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score (KCCQ-CSS), que evalúa síntomas y limitaciones físicas.
 2. Cambio porcentual en peso corporal.
- Objetivos secundarios confirmatorios: distancia caminada en 6 minutos; un endpoint compuesto jerárquico que incluía muerte, eventos de HF, cambios en KCCQ-CSS y ejercicio; cambio en niveles de proteína C reactiva (CRP) como marcador de inflamación.

Resultados principales

1. Síntomas / calidad de vida (KCCQ-CSS):
 - Semaglutide mejoró en promedio 16.6 puntos frente a 8.7 puntos con placebo.
 - Diferencia estimada: +7.8 puntos (IC 95 %: 4.8 a 10.9; $p < 0.001$).
2. Peso corporal:
 - Reducción promedio del -13.3 % con semaglutide vs. -2.6 % con placebo.
 - Diferencia estimada: -10.7 puntos porcentuales (IC 95 %: -11.9 a -9.4; $p < 0.001$).

3. Capacidad funcional (6 minutos caminando):
 - Semaglutide: aumento medio de 21.5 metros; placebo: 1.2 m.
 - Diferencia estimada: ~20.3 m (IC 95 %: 8.6 a 32.1; $p<0.001$).
4. Endpoint compuesto jerárquico:
 - Ganancia para semaglutide (win ratio 1.72; IC 95 %: 1.37 a 2.15; $p<0.001$). Esto indica que en más comparaciones individuales este tratamiento “ganaba” frente al placebo cuando se consideraban múltiples dominios (muerte, eventos, síntomas, función).
5. Inflamación (CRP):
 - Descenso promedio -43.5 % con semaglutide vs. -7.3 % con placebo. Estimación de ratio de tratamiento: 0.61 (IC 95 %: 0.51-0.72; $p<0.001$).
6. Eventos adversos:
 - Eventos adversos graves ocurrieron en 13.3 % en grupo semaglutide vs. 26.7 % en placebo.
 - Tasas de discontinuación similares entre los grupos.

Interpretación clínica

El estudio aporta evidencia de alta calidad de que, en pacientes con HFpEF y obesidad:

- Semaglutide mejora síntomas, calidad de vida y limitaciones físicas, más allá de lo que se observa con placebo, de forma estadísticamente significativa y clínicamente relevante. Un cambio de +7-8 puntos en KCCQ-CSS suele considerarse moderado-fuerte, dado que mejora percepción del paciente.
- También mejora capacidad funcional medible, lo que es importante ya que muchos pacientes con HFpEF tienen intolerancia al ejercicio marcada.
- Las mejoras en markers inflamatorios respaldan el modelo en que la obesidad con HFpEF tiene un componente inflamatorio que puede ser modulable.
- La reducción de peso es notable y puede ser mediadora parcial de los beneficios, aunque los autores discuten que algunos efectos podrían deberse también a otros mecanismos (vascular, mejora hemodinámica, reducción de volumen, mejor función de tejidos, etc.).

Fortalezas del estudio

- Ensayo aleatorizado y doble ciego con placebo, internacional multicéntrico (13 países, numerosos sitios) lo que mejora generalizabilidad.
- Tamaño de muestra razonable ($n=529$) y buen seguimiento (alta proporción de finalización).
- Endpoints primarios duales relevantes tanto para síntomas como para peso, además de secundarios que estudian función física, inflamación.
- Análisis de seguridad incluido y claro.

Limitaciones

- Aunque los síntomas, capacidad funcional y peso mejoraron, no hay evidencia (al menos en este estudio hasta ahora) de reducción clara en mortalidad cardiovascular o

hospitalización por insuficiencia cardíaca como endpoints primarios duros. Los eventos adversos graves son menos frecuentes, pero no es lo mismo que ver efectos sobre supervivencia a largo plazo o progresión estructural cardíaca.

- Duración de tratamiento de 52 semanas: relativamente buena, pero aún a mediano plazo. Necesario verificar si los beneficios se mantienen más allá, y si mejora pronóstico a largo plazo.
- Exclusión de pacientes con diabetes (en este ensayo particular); por tanto, los resultados se aplican a una población sin diabetes con HFpEF y obesidad. La extensión a quienes tienen diabetes requiere otro ensayo.
- Predominio de población caucásica / blanca en muchos sitios; aunque multicéntrico, puede haber limitaciones de diversidad étnica/racial, lo cual puede afectar generalizabilidad a otras poblaciones.

Implicaciones para la práctica cardiológica

- Este estudio sugiere que semaglutide 2.4 mg semanal puede agregarse al arsenal terapéutico de HFpEF en pacientes con obesidad, para mejorar síntomas, capacidad funcional y calidad de vida, no solo como tratamiento de peso.
- Podría considerarse en pacientes que presentan gran carga sintomática, limitaciones físicas, y donde el abordaje del peso es clínicamente significativo, siempre evaluando tolerancia y riesgos.
- Debe integrarse con los tratamientos estándar de HFpEF y comorbilidades; sin que sustituya otros manejos (control de hipertensión, enfermedad coronaria, manejo de volumen, etc.).
- Es probable que en futuras guías se contemple el uso de agonistas del GLP-1 no solo para control metabólico sino para el tratamiento específico de la HFpEF en el fenotipo de obesidad.
- También abre la puerta para estudios futuros que evalúen endpoints duros (mortalidad, hospitalizaciones), efectos en subgrupos (diversos orígenes étnicos, pacientes con diabetes, etc.), y duración prolongada.

Conclusión

El ensayo STEP-HFpEF representa un avance significativo en la evidencia para el manejo de HFpEF con obesidad. Proporciona datos robustos de que semaglutide mejora síntomas, limita la discapacidad física, reduce inflamación y promueve pérdida de peso con perfil de seguridad aceptable. Aunque no aborda los efectos sobre la mortalidad cardiovascular u hospitalizaciones en forma primaria, marca una dirección terapéutica prometedora: tratar no sólo la función cardíaca sino también la obesidad como factor patogénico en HFpEF.

Referencia Bibliográfica

Kosiborod, M. N., Abildstrøm, S. Z., Borlaug, B. A., Butler, J., Rasmussen, S., Davies, M., Hovingh, G. K., Kitzman, D. W., Lindegaard, M. L., Møller, D. V., Shah, S. J., Treppendahl, M. B., Verma, S., Abhayaratna, W., & et al. (2023). Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *New England Journal of Medicine*, 389(12), 927-937. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306963>