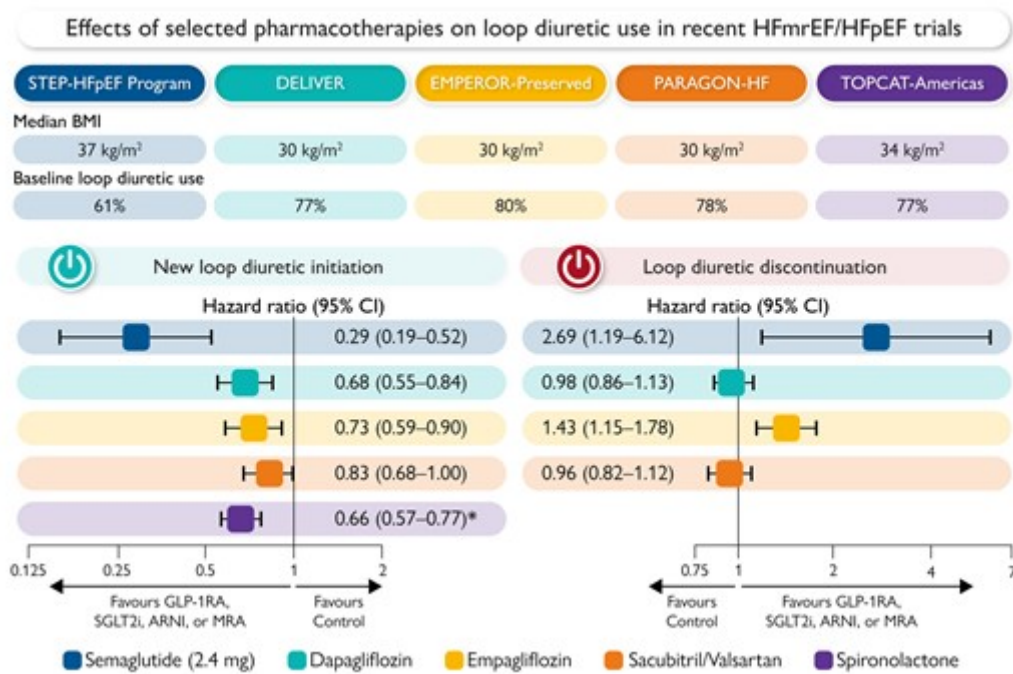


# Reducción gradual del tratamiento diurético con semaglutida en la insuficiencia cardíaca relacionada con la obesidad con fracción de eyección preservada: ¿descongestión o modificación de la enfermedad?

Juan W. Ostrominski, Safia Chatur, Muthiah Vaduganathan

*European Heart Journal*, volumen 45, número 35, 14 de septiembre de 2024, páginas 3270–3273, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae410>

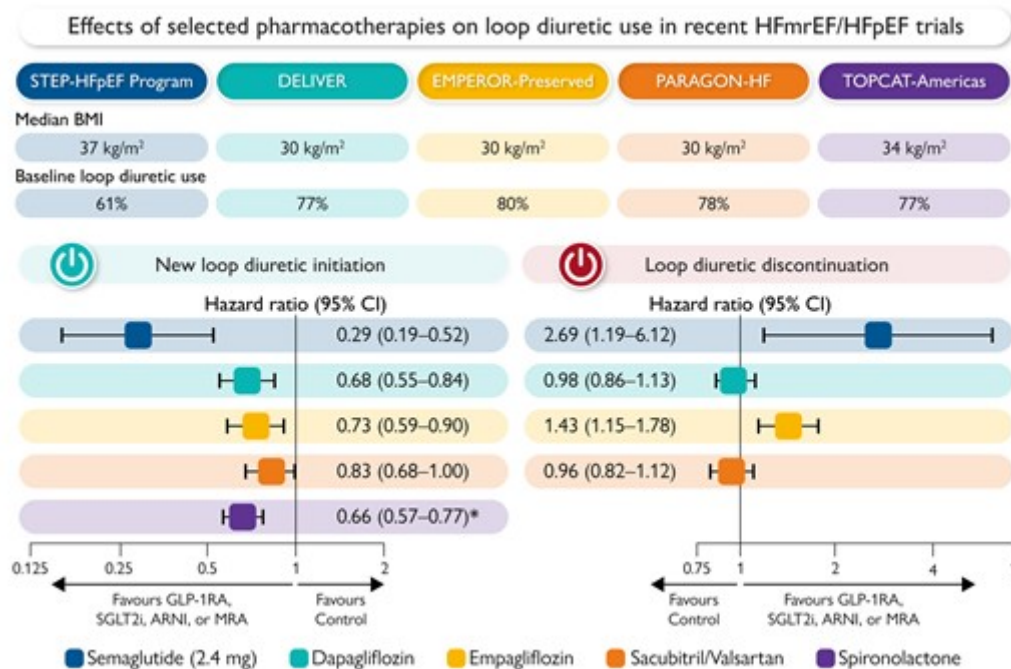


## Resumen gráfico

\*El cociente de riesgo refleja los efectos informados del tratamiento con espiroonolactona frente a placebo en la intensificación del tratamiento con diuréticos de asa en pacientes ambulatorios (ya sea una nueva introducción o un aumento de la dosis). No se evaluaron las interrupciones.

La dosis media de diurético de asa en cada ensayo fue de 40 mg equivalentes de furosemida por día. Aunque las comparaciones entre ensayos deben interpretarse con cautela (solo el programa STEP-HFpEF se centró explícitamente en la HFmrEF/HFpEF relacionada con la obesidad), los inicios y las interrupciones del tratamiento con diuréticos de asa parecen ser mayores con semaglutida una vez por semana (2,4 mg) en comparación con SGLT2i y ARNI. Estos hallazgos son ampliamente consistentes con los

efectos del tratamiento entre ensayos sobre las escaladas y reducciones de la dosis de diuréticos de asa, lo que respalda un efecto descongestivo de la semaglutida en la HFmrEF/HFpEF relacionada con la obesidad, potencialmente como parte de un papel modificador de la enfermedad más amplio.



Abreviaturas: ARNI = inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina; IMC = índice de masa corporal; DELIVER = Evaluación de dapagliflozina para mejorar las vidas de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; EMPEROR-Preserved = Ensayo de resultados de empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección preservada; GLP-1RA = agonista del receptor del péptido similar al glucagón-1; HFmrEF = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida; HFpEF = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; MRA = antagonista del receptor de mineralocorticoides; PARAGON-HF = Comparación prospectiva de ARNI con ARA II [bloqueadores del receptor de angiotensina] Resultados globales en IC con fracción de eyección preservada; STEP-HFpEF = Efecto del tratamiento con semaglutida en personas con obesidad e HFpEF; SGLT2i = inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2; TOPCAT = Tratamiento de la insuficiencia cardíaca con función cardíaca preservada con un antagonista de la aldosterona.

**Este editorial se refiere a 'Uso de semaglutida y diuréticos en la insuficiencia cardíaca relacionada con la obesidad con fracción de**

**eyección preservada: un análisis agrupado de los ensayos STEP-HFpEF y STEP-HFpEF-DM', de SJ Shah et al ., <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae322> .**

La congestión es un sello clínico-patológico distintivo de la insuficiencia cardíaca (IC) y sigue siendo el principal impulsor de la hospitalización por IC. <sup>1</sup> Como tal, las terapias descongestivas, principalmente los diuréticos de asa, han sido firmemente recomendadas durante mucho tiempo en las guías de práctica clínica de IC para aliviar los signos y síntomas relacionados con la IC. <sup>2</sup> Sin embargo, mientras que los diuréticos de asa siguen siendo intervenciones de importancia crítica cuando es necesario, su uso identifica a individuos con enfermedad más grave y/o progresiva, y además puede provocar hipotensión, anomalías electrolíticas y metabólicas (p. ej., hipocalemia, hipocloremia, hiperuricemia y osmolalidad plasmática reducida), activación neurohormonal y eventos renales adversos. <sup>1</sup> <sup>3</sup> ***Por lo tanto, la prevención o desescalada de la terapia con diuréticos de asa con enfoques de tratamiento de IC más nuevos puede ser un beneficio auxiliar atractivo e incluso puede proporcionar evidencia de modificación de la enfermedad.***

De hecho, se ha demostrado que el sacubitrilo/valsartán, los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2), terapias que han demostrado ser eficaces para mejorar los resultados clínicos, reducen los requerimientos de diuréticos de asa entre las personas con IC con fracción de eyección preservada (**HFpEF = ICFEp = Insuficiencia cardíaca don FE preservada**). <sup>4–8</sup> Sin embargo, los ensayos anteriores no se dirigieron explícitamente a la ICFEp relacionada con la obesidad, que se asocia con presiones de llenado más altas y otros mecanismos únicos de congestión (como un mayor volumen intravascular en reposo y estresado, una interacción ventricular mejorada y una reserva vasodilatadora pulmonar reducida) que pueden ser abordados de manera menos efectiva por las estrategias descongestivas convencionales. <sup>9</sup> De hecho, *las*

*personas con obesidad a menudo tienen una respuesta diurética atenuada,* lo que lleva a mayores requerimientos de terapia descongestiva. [3-6](#), [10](#) Las personas con ICFeP relacionada con la obesidad también parecen tener un mayor riesgo de efectos adversos relacionados con la descongestión, especialmente empeoramiento de la función renal. [3](#), [10](#) Como tal, existe una demanda particularmente alta de estrategias de tratamiento ahorradoras de diuréticos de asa dirigidas a los mecanismos congestivos específicos del fenotipo en esta población.

En los ensayos STEP-HFpEF (Efecto del tratamiento con semaglutida en personas con obesidad e HFpEF) y STEP-HFpEF DM (Efecto del tratamiento con semaglutida en personas con obesidad, HFpEF y diabetes tipo 2), la semaglutida (2,4 mg), un agonista del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1RA), mejoró el peso corporal, los síntomas relacionados con la IC y las limitaciones físicas, la función del ejercicio, la inflamación sistémica, los péptidos natriuréticos y los eventos de IC adjudicados (aunque basados en unos pocos eventos capturados) en comparación con placebo. [11](#) Sin embargo, sigue siendo incierto si los efectos del tratamiento con semaglutida varían en relación con la terapia diurética de base y si la semaglutida influye en el uso de diuréticos posterior al inicio.

En este número del *European Heart Journal*, Shah *et al.* informan los hallazgos de un análisis secundario preespecificado de *los ensayos agrupados STEP-HFpEF y STEP-HFpEF DM*, [12](#) que brindan más información sobre (i) la seguridad y eficacia de semaglutida una vez por semana (2,4 mg) según el uso inicial de diuréticos, y (ii) los efectos de semaglutida en comparación con placebo sobre la dosis de diurético de asa, el inicio y la interrupción entre individuos con HFpEF relacionada con la obesidad. En general, una dosis más alta de diurético de asa al inicio se asoció con un índice de masa corporal y una circunferencia de cintura más altos, peores síntomas relacionados con la IC y función del ejercicio, menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo, niveles más altos de péptidos natriuréticos y un mayor uso de ARM e insulina. Entre el inicio y las 52

semanas, semaglutida fue bien tolerada y mejoró de manera constante el peso corporal, la distancia recorrida en 6 minutos, los niveles de péptidos natriuréticos y los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad independientemente del uso inicial de diurético de asa. Sin embargo, a pesar de una reducción de peso corporal similar, *los participantes que usaban diuréticos de asa al inicio parecieron tener un mayor beneficio en los síntomas relacionados con la IC y las limitaciones físicas en comparación con los que no usaban diuréticos de asa al inicio* [Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score (KCCQ-CSS), +9,3 frente a +4,7; interacción  $P = 0,042$ ]. Además, los participantes tratados con semaglutida tuvieron tasas casi tres veces mayores de reducción de la dosis de diuréticos (incluidas las reducciones sostenidas) y de interrupción del diurético, así como tasas aproximadamente tres veces menores de escalada de la dosis de diuréticos y de nuevo inicio, en comparación con placebo. *Los autores concluyeron que estos hallazgos respaldan un efecto descongestivo primario de la semaglutida en la ICFe relacionada con la obesidad.*

En conjunto, se debe felicitar a los autores por un análisis riguroso, oportuno, clínicamente relevante y mecanísticamente informativo de dos ensayos clínicos de referencia. *Sin embargo, es importante enfatizar varias limitaciones clave.* Primero, los ensayos no fueron diseñados para evaluar los efectos del tratamiento de semaglutida en la descongestión, o su relación con el cambio de peso, los péptidos natriuréticos o la inflamación sistémica. Como tal, los análisis de subgrupos pueden tener poca potencia, y la falta de medición directa de la producción de orina, la natriuresis y las presiones de llenado limita los conocimientos mecanicistas. En segundo lugar, la variación entre subgrupos en los medicamentos de base que se sabe que influyen en la congestión y la respuesta a los diuréticos, como la insulina, no se abordó explícitamente y puede haber contribuido a los hallazgos del estudio. Tercero, los diuréticos pueden reducirse por razones distintas a las mejoras en el estado de la enfermedad o la congestión (por ejemplo, cambios en la función renal, depleción de volumen sospechada o confirmada, alteraciones electrolíticas, mejoras en la insuficiencia venosa

o reducción de la ingesta de sodio dietético relacionada con los efectos anorexígenos de la semaglutida); la captura sistemática de los factores impulsores de los cambios observados en la terapia diurética puede haber facilitado una mayor comprensión de los mecanismos. En cuarto lugar, debido a que el primer punto temporal posterior al inicio evaluado en este análisis fue de 20 semanas (en comparación con ~2 semanas en ensayos anteriores), el momento en que se produjeron los efectos descongestivos de la semaglutida sigue sin estar claro.

A pesar de las limitaciones mencionadas, este análisis ofrece varios mensajes importantes de relevancia inmediata y futura tanto para la atención clínica como para los esfuerzos de investigación. En primer lugar, una mayor adiposidad al inicio en el programa STEP-HFpEF se asoció con un fenotipo de IC más avanzado. Estos hallazgos respaldan y amplían los de otros ensayos de ICpEF, [4-6](#) lo que enfatiza la importancia de posicionar el control del peso como un componente central de la atención holística de la ICpEF dirigida a las causas fundamentales de la aparición y progresión de la IC.

En segundo lugar, el tratamiento con semaglutida mejoró el peso corporal y los síntomas relacionados con la IC y las limitaciones físicas independientemente de la terapia diurética de base. Debido a sus efectos gastrointestinales y cronotrópicos establecidos, puede haber preocupaciones teóricas con respecto a la implementación de terapias basadas en incretinas entre individuos con fenotipos de ICpEF relacionados con la obesidad más avanzados. **Este análisis sugiere que semaglutida una vez por semana se puede iniciar y titular de manera segura y efectiva incluso entre individuos con los mayores requerimientos** de diuréticos de asa, una población caracterizada por mayor edad, deterioro sustancial del estado de salud relacionado con la IC, mayor carga de comorbilidad y niveles más altos de péptidos natriuréticos en este análisis.

En tercer lugar, aunque los efectos más modestos de sacubitrilo/valsartán y SGLT2i sobre la terapia diurética en otros ensayos

de HFpEF ( [Resumen gráfico](#) ) han argumentado en contra de la reducción anticipada de la dosis de diuréticos de asa, [4](#), [5](#) la tasa relativamente alta de desescalada de diuréticos de asa en el Programa STEP-HFpEF (~1 en 7 participantes) sugiere que los médicos deben ser conscientes de la posible necesidad de un ajuste de la dosis de diuréticos después del inicio de semaglutida. Sin embargo, el uso de diuréticos de asa de fondo algo menor (incluido un menor uso de terapia con diuréticos en dosis más altas) entre los participantes del Programa STEP-HFpEF puede haber contribuido a las tasas más altas de interrupción en comparación con otros ensayos de HFpEF. Como el cambio de peso puede ser un sustituto menos confiable del estado del volumen entre los individuos tratados con semaglutida, pueden ser necesarias otras formas de monitoreo (por ejemplo, seguimiento clínico oportuno y examen físico) para asegurar un manejo diurético apropiado. Se necesita más evidencia para guiar el manejo diurético luego de la introducción de terapias basadas en incretinas en poblaciones con IC.

En cuarto lugar, la observación de que, a pesar de una reducción de peso comparable, los beneficios en el KCCQ-CSS parecían ser mayores entre aquellos con uso de diuréticos de asa al inicio es de inmenso interés y destaca el potencial de beneficios independientes del peso, además de los beneficios relacionados con el peso observados previamente [13](#) —de semaglutida en HFpEF relacionada con la obesidad. Fundamentalmente, este hallazgo debe interpretarse con cautela debido a las importantes diferencias entre subgrupos en las características iniciales, el potencial de factores posteriores a la aleatorización (por ejemplo, la insulina puede haber sido desescalada en el brazo de semaglutida, pero no en el brazo de placebo) y la falta de heterogeneidad observada para otros resultados. Sin embargo, podría ser razonable proponer que el uso de diuréticos de asa en dosis más altas en el Programa STEP-HFpEF identificó a individuos con congestión persistente o mecanismos de deterioro del estado de salud (incluida la congestión) abordados inadecuadamente por la terapia con diuréticos de asa. Por lo tanto, esta población puede haber sido más "sensible" a los efectos descongestivos de la semaglutida. También podrían



ser posibles efectos sinérgicos de los GLP-1RA con otras farmacoterapias para la IC.

Existen varios mecanismos descongestivos potenciales de los GLP-1RA y otras terapias basadas en incretinas en la HFpEF relacionada con la obesidad. En primer lugar, se ha demostrado que la administración de GLP-1RA mejora la vasodilatación arteriolar renal aferente a corto plazo, el flujo sanguíneo renal y la natriuresis (efectos posiblemente mediados por el GLP-1R canónico, la inactivación del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  y la activación neurohormonal reducida), todos ellos potencialmente mejorados en presencia de congestión circulatoria. [14](#) Mecanismos similares pueden atenuar la vasoconstricción renal refleja en respuesta a la terapia con diuréticos de asa, un factor importante de la resistencia a los diuréticos. También se ha demostrado que los GLP-1RA reducen la inflamación renal y preservan la estructura y la función renal (esto último se demostró en el reciente ensayo FLOW (Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly) [15](#)), lo que puede ser especialmente relevante para personas con altos requisitos de terapia descongestiva. [14](#) Además, los GLP-1RA pueden apuntar a la congestión y la expansión del volumen al reducir la adiposidad, la restricción pericárdica y la interacción ventricular adversa, características centrales de la HFpEF relacionada con la obesidad.

En conclusión, este es un análisis importante que proporciona información clave sobre el papel y los mecanismos de semaglutida (2,4 mg) una vez por semana en la ICfEp relacionada con la obesidad. La seguridad y eficacia constantes de semaglutida, independientemente del uso inicial de diuréticos, respaldan una amplia implementación para mejorar el estado de salud relacionado con la IC en esta población (especialmente entre aquellos con congestión abordada inadecuadamente con terapia diurética de asa), pero se necesitan datos de resultados más sólidos para formalizar estas recomendaciones. El potencial de beneficios independientes del peso es de gran interés y se alinea temáticamente con los ensayos de resultados cardiovasculares de GLP-1RA en diabetes tipo 2 (en los que la reducción del peso corporal fue más modesta) y los hallazgos



informados recientemente de SELECT (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity), en los que los beneficios cardiovasculares fueron similares independientemente del grado de reducción de peso. [En](#) general, la totalidad de la evidencia (incluidos los beneficios dependientes e independientes del peso, la mejora de las causas patobiológicas fundamentales y la prevención/reducción de los requerimientos de diuréticos de asa) respalda un efecto modificador de la enfermedad más amplio de la semaglutida en la IC relacionada con la obesidad, en lugar de la descongestión únicamente.

## **Declaraciones**

---

### **Divulgación de intereses**

SC cuenta con el apoyo de la beca canadiense Arthur JE Child's Cardiology Fellowship. MV ha recibido subvenciones para investigación, ha formado parte de consejos asesores o ha participado como orador en American Regent, Amgen, AstraZeneca, Bayer AG, Baxter Healthcare, BMS, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cytokinetics, Lexicon Pharmaceuticals, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Pharmacosmos, Relypsa, Roche Diagnostics, Sanofi y Tricog Health, y participa en comités de ensayos clínicos para estudios patrocinados por AstraZeneca, Galmed, Novartis, Bayer AG, Occlutech e Impulse Dynamics. JWO no tiene ninguna divulgación que informar.