

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



## **Obesidad e insuficiencia cardíaca. Tratamientos y evidencia.**

**Autora:** BORDES SEGOVIA, LUCÍA

**Tutor:** ARRARTE ESTEBAN, VICENTE IGNACIO

**Departamento y Área:** Medicina Clínica, Cardiología.

**Curso académico:** 2025-2026

**Convocatoria de febrero de 2026**

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>3</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>6</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>8</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS:.....</b>	<b>8</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>11</b>
5.1. Objetivo principal: Mejoría de capacidad funcional en pacientes con obesidad e insuficiencia cardíaca con terapias que actúan en la pérdida de peso de acuerdo con la evidencia.....	11
5.2. Objetivos secundarios: Mejora de calidad de vida en paciente con obesidad e insuficiencia cardíaca con terapias que actúan en la pérdida de peso de acuerdo con la evidencia.....	14
5.3. Impacto en ingresos por insuficiencia cardíaca en pacientes con obesidad con terapias que actúan en la pérdida de peso de acuerdo con la evidencia.....	16
5.4. Impacto sobre la mortalidad en pacientes con obesidad e insuficiencia cardíaca con terapias que actúan en la pérdida de peso de acuerdo con la evidencia disponible.....	17
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>19</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>22</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>23</b>

## 1. RESUMEN

Introducción: La obesidad es un problema de creciente importancia en nuestra sociedad con impacto a nivel sanitario y socioeconómico debido a las comorbilidades que conlleva asociadas. En los últimos años, se han producido avances en su tratamiento con el desarrollo de fármacos especialmente con la introducción de GLP-1. Debido a la asociación existente entre obesidad e insuficiencia cardíaca (IC) valorar el impacto de estos tratamientos a nivel cardiovascular debe ser considerado.

Objetivos: El objetivo principal es determinar el impacto en capacidad funcional en pacientes con obesidad e IC con terapias que actúan en la pérdida de peso de acuerdo con la evidencia. Otros objetivos secundarios son valorar el impacto en calidad de vida, hospitalizaciones y mortalidad en estos pacientes.

Material y métodos: Se ha realizado una revisión bibliográfica basada en un proceso de búsqueda y selección de artículos en el motor de búsqueda PubMed.

Resultados: La revisión revela que el tratamiento con semaglutide y tirzepatide se asocia con una mejora en capacidad funcional y calidad de vida en pacientes obesos con IC. En relación al impacto en hospitalizaciones la mayoría de estudios incluidos en la revisión sugieren una reducción de las mismas. Mientras que en cuanto a mortalidad los resultados encontrados son contradictorios. Algunos de los estudios seleccionados no observan diferencias significativas en pacientes en tratamiento con semaglutide o tirzepatide. No obstante, otros autores sí que sugieren una reducción de la misma.

Discusión: Esta revisión demuestra que a pesar de los resultados potencialmente favorables que presentan estos fármacos a nivel de capacidad funcional, calidad de vida e ingresos, todavía existen lagunas de evidencia en cuanto a mortalidad que precisa más estudios para evaluar este objetivo.

Conclusiones: Con la literatura revisada, el tratamiento farmacológico con semaglutide y tirzepatide se posiciona como una opción terapéutica con eficacia demostrada a nivel de capacidad funcional y calidad de vida, con resultados prometedores en cuanto a ingresos.

Cabiendo esperar la realización de estudios futuros para concretar su impacto en mortalidad.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, obesidad, tratamientos, pérdida de peso, enfermedad cardiovascular, semaglutide tirzepatide

## ABSTRACT

Introduction: Obesity is a growing problem in our society with health and socioeconomic impacts due to its associated comorbidities. In recent years, advances have been made in its treatment with the development of drugs, particularly with the introduction of GLP-1. Due to the association between obesity and heart failure (HF), the cardiovascular impact of these treatments must be considered.

Objectives: The main objective is to determine the impact on functional capacity in patients with obesity and HF using evidence-based weight loss therapies. Other secondary objectives are to assess the impact on quality of life, hospitalizations, and mortality in these patients.

Materials and methods: This is a systematic review that was conducted based on a search and selection process of articles in the PubMed search engine.

Results: The review reveals that treatment with semaglutide and tirzepatide is associated with an improvement in functional capacity and quality of life in obese patients with HF. Regarding the impact on hospitalizations, most of the studies included in the review suggest a reduction in hospitalizations. However, the results found regarding mortality are contradictory. Some of the selected studies did not observe significant differences in patients treated with semaglutide or tirzepatide. However, other authors do suggest a reduction in mortality.

Discussion: This review shows that despite the potentially favorable results of these drugs in terms of functional capacity, quality of life, and hospital admissions, there are still gaps in the evidence regarding mortality, which requires further studies to evaluate this objective.

Conclusions: Based on the literature reviewed, pharmacological treatment with semaglutide and tirzepatide is positioned as a therapeutic option with proven efficacy in terms of

functional capacity and quality of life, with promising results in terms of income. Future studies are needed to determine their impact on mortality.

Keywords: heart failure, obesity, therapeutics, weight loss, cardiovascular disease, semaglutide, tirzepatide



## 2. INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, la obesidad se ha descrito como una enfermedad crónica definida por un exceso de grasa corporal, siendo el IMC el método más utilizado para su definición. No obstante, hoy en día estos conceptos van más allá, no solo se tiene en cuenta el exceso de peso o la grasa total sino más bien las funciones, características y distribución del tejido adiposo. En concreto, la grasa perivisceral se considera metabólicamente activa y su acumulación se asocia con un estado proinflamatorio y una serie de alteraciones metabólicas.

Se trata de uno de los principales retos de la Salud Pública. A nivel mundial se estima que 1 de cada 8 adultos tiene obesidad<sup>1</sup>. Según datos de la OMS, en el año 2022, el 43% de los adultos de 18 años o más tenían sobrepeso, y el 16% eran obesos<sup>2</sup>. Este incremento de cifras tiene repercusiones tanto a nivel sanitario como socioeconómico debido a que la obesidad conlleva un elevado número de comorbilidades. Dentro de las comorbilidades se distinguen: aquellas de origen biomecánico; condiciones psicopatológicas y las de origen cardiometabólico. Entre estas últimas se relaciona particularmente con el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico complejo caracterizado por síntomas y signos que resultan de cualquier deterioro estructural o funcional del llenado ventricular o eyección de sangre<sup>3</sup>. Se manifiesta por síntomas que empeoran progresivamente lo que conlleva hospitalizaciones frecuentes, afectando a la calidad de vida de los pacientes y con una elevada tasa de mortalidad. Su prevalencia se estima alrededor del 2% en población general, aunque varía de una zona geográfica a otra. Hay que tener en cuenta que esta aumenta con la edad llegando hasta más del 10% en personas mayores de 70 años.<sup>4</sup>

El tratamiento de la obesidad se basa en una estrategia multifactorial fundamentándose en diferentes pilares entre los que se incluyen la intervención psicológica,

modificaciones en el estilo de vida, intervención farmacológica y en algunos casos, puede estar indicada la cirugía bariátrica. En los últimos años, los avances en la intervención farmacológica, especialmente con la reciente introducción de los agonistas del receptor del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y de los agonistas duales del receptor GLP-1/GIP han supuesto un avance significativo en el tratamiento de la obesidad. Estos fármacos han demostrado una pérdida de peso del 15%-20%<sup>5,6</sup>. Debido a la asociación existente entre obesidad e insuficiencia cardíaca la relevancia de estas nuevas estrategias terapéuticas no solo radica en esta reducción de peso, sino que también podrían aportar beneficios a nivel cardiovascular e incluso conseguir estos beneficios de manera independiente a la pérdida de peso, suponiendo un impacto en el manejo de la insuficiencia cardíaca.

Ante esta creciente problemática se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas siendo necesario analizar su posible impacto a nivel cardiovascular. Por lo que, dada la prevalencia de ambas patologías y su relación fisiopatológica, consideramos justificado la realización de una exhaustiva revisión de la literatura disponible con el objetivo de evaluar los diferentes tratamientos disponibles para la obesidad y su potencial beneficio en el manejo de la insuficiencia cardíaca.

### 3. OBJETIVOS

#### **Pregunta de investigación:**

De acuerdo con la introducción hay suficiente evidencia en pérdida de peso sostenida con terapias con agonismo del receptor GLP1, ¿hay evidencias de otros efectos en calidad de vida o morbimortalidad?

#### **Objetivo principal:**

- Mejoría de capacidad funcional en pacientes con obesidad e insuficiencia cardíaca con terapias que actúan en la pérdida de peso de acuerdo con la evidencia.

#### **Objetivos secundarios:**

- Mejora de calidad de vida en paciente con obesidad e insuficiencia cardíaca con terapias que actúan en la pérdida de peso de acuerdo con la evidencia.
- Impacto en ingresos por insuficiencia cardíaca en pacientes con obesidad con terapias que actúan en la pérdida de peso de acuerdo con la evidencia.
- Impacto sobre la mortalidad en pacientes con obesidad e insuficiencia cardíaca con terapias que actúan en la pérdida de peso de acuerdo con la evidencia disponible.

### 4. MATERIAL Y MÉTODOS:

En el proceso de búsqueda y selección de artículos de la presente revisión bibliográfica he empleado la base de datos PubMed realizando dos búsquedas iniciales. Para ello, el primer paso fue escoger las palabras clave y los descriptores. Ambas incluyeron los filtros de los últimos 5 años, debido a que en los últimos años se han evaluado nuevos tratamientos farmacológicos y su repercusión a nivel cardiovascular, permitiendo centrar la revisión en estos estudios recientes; y la disponibilidad de abstract con el fin de facilitar el análisis inicial.

De este modo, la primera búsqueda utilizó los términos MeSH: (("Obesity"[Mesh]) AND "Heart Failure"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh], aplicando los respectivos filtros se obtuvieron 121 resultados de los cuales tras una primera lectura del título y abstract: 31 de ellos mencionan insuficiencia cardiaca, obesidad y tratamientos de pérdida de peso.

La segunda búsqueda empleó los términos: (("Obesity"[Mesh]) AND "Heart Failure"[Mesh]) AND "Weight Loss"[Mesh], aplicando los respectivos filtros se obtuvieron 61 resultados de los cuales tras una primera lectura del título y abstract: 29 artículos que mencionan insuficiencia cardiaca, obesidad y tratamientos de pérdida de peso, siendo 4 artículos coincidentes también en la primera búsqueda.

Por tanto, tras una primera lectura de título y abstract se seleccionaron 56 artículos tras eliminar los duplicados que fueron sometidos a una lectura más exhaustiva.

Tras esta lectura, los hallazgos iniciales me permitieron guiar y realizar una segunda búsqueda selectiva centrada en semaglutide y tirzepatide.

Para la búsqueda de semaglutide empleé inicialmente la ecuación de búsqueda: "semaglutide" [Supplementary Concept]) AND "Heart Failure"[Mesh]. Sin embargo, esta búsqueda arrojó escasos resultados limitándose la mayoría de ellos a análisis secundarios. Por ello, con el objetivo de ampliar la búsqueda modifiqué el descriptor "Heart Failure"[Mesh] por "Cardiovascular Diseases"[Mesh]. Aplicando los filtros: disponibilidad de abstract y ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas y estudios observacionales, se obtuvieron 72 resultados de los cuales tras una primera lectura del título y abstract: 28 artículos fueron sometidos a una revisión más exhaustiva.

Para la búsqueda de tirzepatide, observé una menor disponibilidad de estudios incluso empleando el descriptor "Cardiovascular Diseases"[Mesh]. Por este motivo, mantuve la ecuación de búsqueda inicial: ("Tirzepatide"[Mesh]) AND "Heart Failure"[Mesh] que incluía aquellos resultados que se ajustaban de forma más adecuada a los objetivos planteados. Se obtuvieron 14 resultados que fueron sometidos a revisión.

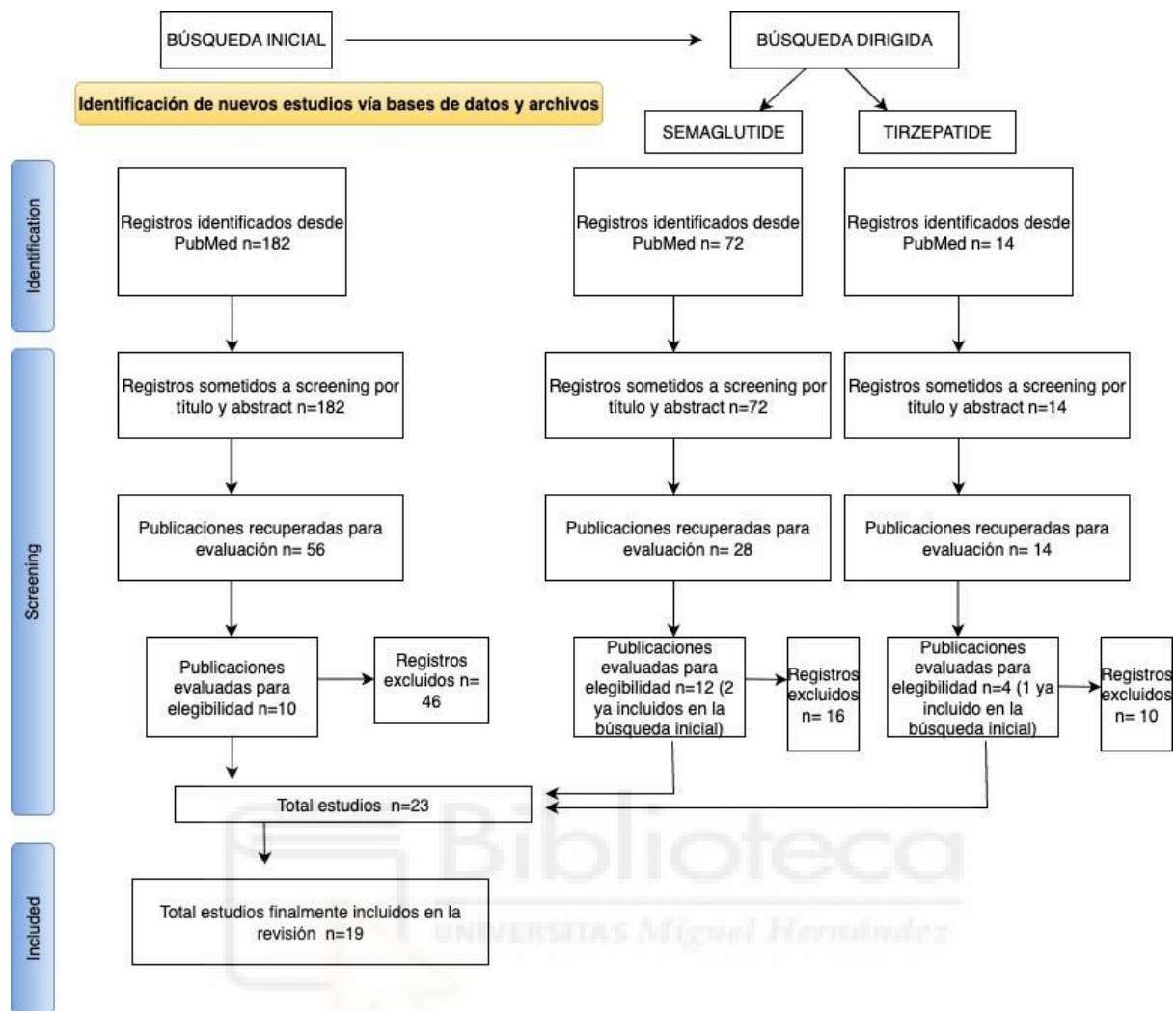
Tras la lectura más exhaustiva y basándose en una serie de criterios se seleccionaron 10 artículos procedentes de la búsqueda inicial, 12 artículos de la búsqueda de semaglutide y 4 artículos de la búsqueda de tirzepatide. Cabe señalar que 2 de los artículos de semaglutide y 1 de los artículos de tirzepatide también están presentes en la búsqueda inicial. Por lo que, se seleccionaron 23 artículos únicos. Al completar la lectura de estos artículos, finalmente fueron incluidos en la revisión 19 por no adecuarse los artículos restantes a los objetivos planteados.

Criterios de selección:

- Ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis y estudios observacionales.
- Estudios centrados en terapias farmacológicas.
- Priorizando artículos que evalúan impacto en capacidad funcional, calidad de vida, ingresos hospitalarios y mortalidad.
- Estudios publicados en inglés o español.

Excluyendo:

- Estudios que abordan alternativas no farmacológicas de pérdida de peso.
- Estudios con objetivos no relevantes.



## 5. RESULTADOS

**5.1. Objetivo principal: Mejoría de capacidad funcional en pacientes con obesidad e insuficiencia cardiaca con terapias que actúan en la pérdida de peso de acuerdo con la evidencia.**

En relación con tirzepatide, SUMMIT<sup>7</sup> es un ensayo clínico (N=731) que incluyó pacientes con IC y un IMC $\geq$ 30, asignados a recibir tirzepatide o placebo durante 52 semanas. Entre sus objetivos se incluye el cambio en la prueba de marcha de 6 minutos (6MWT): el aumento medio en la distancia fue de 26,0m en el grupo de tirzepatide frente a 10,1m en placebo (IC 95 %, 9,9-26,7; P <0,001).

Zile et al.<sup>8</sup> publicaron un análisis del SUMMIT. Hallaron que a las 52 semanas, el grupo de tirzepatide mostró un mayor aumento en la 6MWD (diferencia de medianas, 18,3 m; P <0,00123) y una proporción mayor de participantes alcanzó la mejora clínicamente significativa de 25 m (51,7% vs 34,0%; P<0,001) frente a placebo. En la clasificación NYHA: los participantes con tirzepatide tenían significativamente más probabilidades de mejorar y menos de empeorar.

En relación con semaglutide, Balata y Becher<sup>9</sup> publicaron un estudio retrospectivo en obesos con IC donde compararon: semaglutide con tratamiento médico estándar. El grupo semaglutide mostró mejoras significativas en la clase funcional NYHA (65 % vs. 15 %) y mayor proporción alcanzando NYHA II o inferior al año (92 % vs. 72 %). Además, mostraron mejora en la 6MWT con un aumento medio de 37m frente al cambio medio no significativo de -15 m del grupo control; la diferencia entre grupos fue significativa.

En la misma línea, Rehman et al.<sup>10</sup> publicaron un estudio retrospectivo que analizó 318 pacientes con ICfEp, de los cuales 104 recibieron semaglutide y 214 placebo. Se obtuvo una mejora en la 6MWT en el grupo de semaglutide, con una diferencia estimada de 15,1 metros (IC 95%: 5,8-24,4, p = 0,002).

STEP-HFpEF Trial<sup>11</sup>, un ensayo clínico (N=529 pacientes) donde se incluyeron pacientes con ICfEp y un IMC≥30 para recibir semaglutide o placebo durante 52 semanas. Se observan los siguientes resultados:

	GRUPO SEMAGLUTIDE	PLACEBO	DIFERENCIA MEDIA ENTRE GRUPOS
Cambio en 6MWD (treatment policy estimand)	21.5 m	1.2m	20.3 m; IC 95%, 8.6-32.1; P<0.001
Cambio en 6MWD (trial product estimand)	29.0m	8.3m	20.6 m; IC 95% 9.5-31.8

Del mismo modo, en el STEP-HFpEF DM Trial<sup>12</sup>, un ensayo clínico (N=616) en pacientes con IC FEp, IMC≥30 y DM tipo 2 se obtuvieron los siguientes resultados:

	GRUPO SEMAGLUTIDE	PLACEBO	DIFERENCIA MEDIA ENTRE GRUPOS
Cambio en 6MWD (treatment policy estimand)	12.7 m	-1.6m	14.3 m; IC 95%, 3.7-24.9; P=0.008
Cambio en 6MWD (trial product estimand)	21.5m	3.4m	18.1 m; IC 95% 8.9-27.2

Butler et al.<sup>13</sup> publicaron un análisis del STEP-HFpEF y STEP-HFpEF DM. Hallaron mejoras significativas en 6MWD con semaglutide (diferencia entre grupos 17,1 m; p<0,0001) y mayores probabilidades de lograr una mejora de 30m a las 52 semanas. Asimismo, en otro análisis de estos ensayos publicado por Shah et al.<sup>14</sup> evaluaron los resultados según el empleo previo de diuréticos. Semaglutide mostró efectos beneficiosos en la 6MWD en todos los subgrupos. De la misma manera, Schou et al.<sup>15</sup> analizaron los ensayos y se reportó que más pacientes tratados con semaglutide tuvieron una mejoría de al menos 1 clase NYHA (32,6 %vs 21,5 %), y menos se deterioraron a las 52 semanas (2,09% vs 5,24 %), con mayores probabilidades de mejoría y menores de deterioro.

Pérez-Belmonte et al.<sup>16</sup> publicaron un estudio observacional en el que incluyeron 136 pacientes con DM2, obesidad e IC tratados con semaglutide semanal. Se obtuvo una reducción significativa en la proporción de pacientes con clase NYHA III, que disminuyó del 40,4% al 16,2% (p<0,01) a los 12 meses.

Por último, Peck et al.<sup>17</sup> publicaron una revisión sistemática que incluyó 22 artículos sobre pérdida de peso en pacientes con IC con obesidad. Entre los hallazgos, dos estudios

mostraron que el tratamiento con semaglutide se asoció con mejoras en clase funcional NYHA y la 6MWD.

**5.2. Objetivos secundarios: Mejora de calidad de vida en paciente con obesidad e insuficiencia cardíaca con terapias que actúan en la pérdida de peso de acuerdo con la evidencia.**

En relación con tirzepatide, en el ensayo clínico SUMMIT<sup>7</sup> uno de los objetivos es determinar el cambio desde el inicio hasta las 52 semanas en la puntuación del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Se observó un aumento mayor en el KCCQ-CSS en el grupo de tirzepatide (19,5) frente a placebo (12,7) (diferencia de medianas entre grupos, 6,9; P <0,001).

En el análisis publicado por Zile et al.<sup>8</sup> observaron que a las 52 semanas, tirzepatide produjo un aumento significativo en la puntuación del KCCQ-CSS (diferencia mediana entre grupos, 6,9 puntos; p< 0,001) y una proporción mayor de participantes logró una mejoría clínicamente significativa de ≥20 puntos (47,6% vs 35,2%; p=0,002) frente a placebo. Se observó también incrementos en el EQ-5D-5L y en el PGIS Overall Health en el grupo de tirzepatide.

En relación con semaglutide, en el ensayo clínico STEP-HFpEF Trial<sup>11</sup> y en el STEP-HFpEF DM Trial<sup>12</sup> uno de los objetivos principales es el cambio en el KCCQ-CSS. Se observaron los siguientes resultados:

<u>STEP-HFpEF Trial</u>	GRUPO SEMAGLUTIDE	PLACEBO	DIFERENCIA MEDIA ENTRE GRUPOS
Cambio en KCCQ-CSS (treatment policy estimand)	16.6 puntos	8.7 puntos	7.8p; IC 95%, 4.8-10.9; P<0.001

Cambio en KCCQ-CSS (trial product estimand)	19.1 puntos	10.3 puntos	8.8p; IC 95% 5.9-11.7
---	-------------	-------------	-----------------------

<u>STEP-HFpEF DM</u> <u>Trial</u>	GRUPO SEMAGLUTIDE	PLACEBO	DIFERENCIA MEDIA ENTRE GRUPOS
Cambio en KCCQ-CSS (treatment policy estimand)	13.7 puntos	6.4 puntos	7.3p; IC 95%, 4.1-10.4; P<0.001
Cambio en KCCQ-CSS (trial product estimand)	16.6 puntos	7.9 puntos	8.6; IC 95% 5.6-11.6

Butler et al.<sup>13</sup> publicaron un análisis del STEP-HFpEF y STEP-HFpEF DM. Hallaron que la mejora desde el inicio hasta la semana 52 en KCCQ-CSS fue significativamente mayor en el grupo de semaglutide frente a placebo (15,0 vs 7,5; diferencia media 7,5 puntos; p<0,0001) y además, en este grupo se obtuvo mayores probabilidades de lograr mejoría de al menos 5, 10, 15 y 20 puntos (p < 0,0001) y menores de deterioro.

En el estudio observacional publicado por Pérez-Belmonte et al.<sup>16</sup> se observó que desde el inicio hasta los 12 meses, hubo una mejora significativa en la puntuación del KCCQ, que aumentó de 59,0 puntos a 79,9 puntos (p<0,01).

Por último, en la revisión sistemática publicada por Peck et al.<sup>17</sup> dos de los estudios mostraron que el tratamiento con semaglutide se asoció con mejoras en calidad de vida.

### **5.3. Impacto en ingresos por insuficiencia cardiaca en pacientes con obesidad con terapias que actúan en la pérdida de peso de acuerdo con la evidencia.**

En relación con tirzepatide, en el ensayo clínico SUMMIT<sup>7</sup> el objetivo principal de muerte cardiovascular o empeoramiento de IC se observó en el 9,9% del grupo de tirzepatide y 15,3% del grupo placebo. La HR para hospitalización de IC fue de 0,44 (IC 95 %, 0,22-0,87). De la misma forma, en el análisis publicado por Zile et al.<sup>8</sup>, la HR para hospitalización o uso de medicación intravenosa fue de 0.41 (IC 95%, 0.22–0.75; P=0.004).

En relación con semaglutide, Prof. Mikhail N. Kosiborod et al.<sup>18</sup> publicaron un análisis de cuatro ensayos clínicos: SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, y STEP-HFpEF. Para el objetivo compuesto de muerte cardiovascular o empeoramiento de IC la HR fue 0,69 (p=0,0045). Al analizar de forma aislada los eventos de empeoramiento de IC la HR fue de 0,59 (p=0,0019).

El ensayo SELECT<sup>19</sup> (N=17604) incluyó pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes e IMC $\geq$ 27 para recibir semaglutide o placebo. Se determinó que para el objetivo compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización o visita urgente la HR fue 0,82 (IC 95%: 0,71-0,96). En el análisis publicado por Prof John Deanfield et al.<sup>20</sup> en el que examinan el efecto de semaglutide en pacientes con y sin antecedentes de IC se observó una reducción de este objetivo (HR 0,79; IC 95%: 0,64–0,98) tanto en pacientes con ICFeR como con ICFeP.

En el estudio retrospectivo publicado por Balata y Becher<sup>9</sup> no se observaron diferencias significativas (HR: 0,91; p=0,89).

A su vez, Cleto et al.<sup>21</sup> publicaron una revisión sistemática con 38 artículos para evaluar los efectos de semaglutide sobre resultados cardiovasculares en pacientes con obesidad. Se obtuvo que el riesgo de hospitalización por IC en pacientes con cualquier enfermedad cardiovascular fue de 0,77 (IC 95% 0,55-1,08), mientras en pacientes con ICFeP fue 0,26 (IC 95% 0,12-0,57).

Pratley et al.<sup>22</sup> publicaron un análisis del ensayo FLOW. Se observó que la tasa del objetivo combinado (muerte cardiovascular y empeoramiento de IC) fue menor con semaglutide en comparación con placebo con una reducción relativa del 27% (HR: 0,73;p=0,0005). Al analizar sólo los eventos de IC, también se observó una reducción del 27% (HR: 0,73; p=0,0068).

En el estudio observacional de Pérez-Belmonte et al.<sup>16</sup> se observó que las hospitalizaciones por IC fueron menores 12 meses después de iniciar semaglutide frente a los 12 meses anteriores ( 38,2% frente a 27,4%, p<0,05).

En la revisión sistemática publicada por Peck et al.<sup>17</sup> dos estudios sugieren que semaglutide reduce hospitalizaciones en pacientes con ICFeR y ICFeP con DM2 e IMC >30 kg/m<sup>2</sup>.

En relación con el empleo de GLP-1RA, Patel et al.<sup>23</sup> publicaron un estudio de cohortes con pacientes con DM2, IMC  $\geq$ 27 kg/m<sup>2</sup> e ICFeP en tratamiento con iSGLT2. Se documentó un riesgo menor de visitas a urgencias u hospitalizaciones en el grupo de GLP-1+ iSGLT2 frente a iSGLT2 solo (HR: 0,74; P < 0,001).

Por último, Mentias et al.<sup>24</sup> publicaron un estudio observacional. Se documentó que la tasa de hospitalización por IC disminuyó de 7,0 a 2,6 por cada 100 persona-meses (razón de tasas, 0,39; P <0,001) después del inicio de farmacoterapias con efecto de pérdida de peso (semaglutide, liraglutide, naltrexona-bupropión), con una reducción mayor frente al grupo control (en comparación con el grupo control: razón de tasas, 0,87; P = 0,04).

#### **5.4. Impacto sobre la mortalidad en pacientes con obesidad e insuficiencia cardíaca con terapias que actúan en la pérdida de peso de acuerdo con la evidencia disponible.**

En relación con tirzepatide, en el ensayo clínico SUMMIT<sup>7</sup>, el objetivo de muerte cardiovascular o empeoramiento de IC, se observó en el 9,9% del grupo de tirzepatide y

15,3% del grupo placebo. La HR para muerte por cualquier causa fue de 1.25 (IC 95%, 0.63-2.45).

En el análisis publicado por Zile et al.<sup>8</sup> se observó que tirzepatide redujo el riesgo del objetivo compuesto (HR, 0,62 IC 95%, 0,41-0,95).

Lin et al.<sup>25</sup> publicaron un estudio de cohorte en pacientes con IC FEp. Para el objetivo combinado de exacerbación por IC y mortalidad por cualquier causa la HR fue de 0,52 ( $p < 0,001$ ) y para la mortalidad por todas las causas fue de 0,33 ( $p < 0,001$ ).

En relación con semaglutide, en el análisis publicado por Prof. Mikhail N. Kosiborod et al.<sup>18</sup> se evidenció que para el objetivo compuesto de muerte cardiovascular o empeoramiento de IC, semaglutide redujo el riesgo de este. Al analizar sólo el componente de muerte cardiovascular no se observó ningún efecto significativo (HR 0,82;  $p = 0,25$ ).

En el ensayo SELECT<sup>19</sup>, semaglutide redujo el riesgo del objetivo principal (muerte cardiovascular, infarto no mortal o ACV no mortal) frente a placebo (6,5 % vs. 8,0 %; HR 0,80;  $p < 0,001$ ). Entre sus objetivos secundarios se encuentra la muerte cardiovascular (2,5% en grupo semaglutide vs 3,0% en grupo placebo; HR, 0,85 IC 95% 0,71-1,01) y mortalidad por cualquier causa (HR, 0,81 IC 95% 0,71-0,93). Además, para el objetivo compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización o visita urgente por IC la HR fue 0,82 (IC 95%: 0,71-0,96).

En el análisis publicado por Prof John Deanfield et al.<sup>20</sup> se observó que el tratamiento con semaglutide se asoció con reducción tanto en muerte cardiovascular (HR 0,76; IC 95%: 0,59–0,97) como en mortalidad por todas las causas (HR 0,81; IC 95%: 0,66–1,00) en pacientes con IC. Además, en los objetivos compuestos del estudio: MACE (infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal y muerte cardiovascular) e IC (muerte cardiovascular, hospitalización o visita urgente por IC) también se observó reducción (HR 0,72; HR 0,79 respectivamente).

En el estudio retrospectivo publicado por Balata y Becher<sup>9</sup> no se documentaron diferencias significativas en las tasas de mortalidad por todas las causas (HR: 2,89; p = 0,36). Tampoco se evidenciaron diferencias en la revisión sistemática publicada por Peck et al.<sup>17</sup>

En el análisis del STEP-HFpEF y STEP-HFpEF DM publicado por Butler et al.<sup>13</sup> se evidenció que el riesgo de muerte cardiovascular o de un evento de IC fue menor en el grupo de semaglutide.

A su vez, en la revisión publicada por Cleto et al.<sup>21</sup> se obtuvo que el RR de muerte por causas cardiovasculares fue de 0,83 (IC 95 %: 0,71-0,98), mientras que el de muerte por cualquier otra causa fue de 0,79 (0,70-0,89).

En el análisis del ensayo clínico FLOW publicado por Pratley et al.<sup>22</sup> al analizar mortalidad cardiovascular de forma aislada se observó una reducción del 29% (HR: 0,71; p = 0,0036).

En relación con el empleo de GLP-1RA, en el estudio retrospectivo publicado por Patel et al.<sup>23</sup> se determinó que el riesgo de mortalidad por cualquier causa fue menor en el grupo de GLP-1+ iSGLT2 frente a iSGLT2 solo (HR: 0,64; P < 0,001).

Por último, en el estudio observacional publicado por Mentias et al.<sup>24</sup> cuyo objetivo principal fue evaluar mortalidad por todas las causas, se observó que el empleo de farmacoterapias se asoció con un riesgo un 18 % menor de mortalidad (HR 0,82; p = 0,007), tanto en pacientes con ICFEP como con ICFeR.

## 6. DISCUSIÓN

El tratamiento con tirzepatide y semaglutide se asocia con una mejora en capacidad funcional y calidad de vida en pacientes obesos con IC. En el caso de tirzepatide, el ensayo clínico SUMMIT muestra una mejora significativa en la 6MWT y en KCCQ. También se

describe un mayor porcentaje de pacientes alcanzando umbrales clínicamente relevantes (7,8). Estas mejoras también son evidentes en el caso de semaglutide con aumentos significativos en la 6MWT y en la puntuación de KCCQ en los ensayos clínicos STEP-HFpEF y STEP-HFpEF DM.(11,12,13) Asimismo, los estudios observacionales incluidos en la revisión también son consistentes con estos beneficios descritos. (9,10,16)

En relación al impacto en los ingresos por IC en pacientes con obesidad, la mayoría de estudios analizados sugieren una reducción de los mismos. En el caso de tirzepatide, el ensayo SUMMIT y su análisis(7,8) describen una reducción de hospitalizaciones y uso de medicación IV en estos pacientes. En relación con semaglutide, en los ensayos clínicos STEP-HFpEF, STEP-HFpEF DM, SELECT Y FLOW hallaron también una reducción del objetivo compuesto que incluye hospitalización y visita urgente por IC. (11,12,13,18,22) La mayoría de estudios observacionales también son consistentes con esta reducción. No obstante, en esta revisión se incluyen dos estudios con resultados discrepantes: el estudio retrospectivo publicado por Balata y Becher (9) donde no se obtuvieron resultados significativos y la revisión sistemática publicada por Cleto et al.(21) en la que el riesgo de hospitalización varía en función de la población: en pacientes con cualquier enfermedad cardiovascular no se obtuvieron resultados significativos mientras que en pacientes con IC FEp sí que hallaron una reducción significativa. Por otro lado, al comparar el empleo de GLP-1+ iSGLT2 frente a iSGLT2 solo también se reportó la tendencia favorable hacia la reducción de hospitalizaciones y visitas a urgencias. (23)

Los dos resultados discrepantes descritos en cuanto a ingresos hospitalarios pueden ser debidos al diseño de estos dos estudios al tratarse de un estudio observacional retrospectivo presentado restricciones metodológicas que limitan la solidez de las inferencias causales y una revisión sistemática que puede presentar un mayor grado de heterogeneidad.

En cuanto a mortalidad, los resultados son más contradictorios. En el caso de tirzepatide, en el ensayo clínico SUMMIT (7) no se describen diferencias significativas en

cuanto a mortalidad por cualquier causa mientras que el estudio observacional de Lin et al. (25) sí que sugiere una reducción de esta. En el caso de semaglutide los resultados también son contradictorios. En el análisis de cuatro ensayos clínicos publicado por el Prof. Mikhail N. Kosiborod et al.<sup>18</sup> sí que mostraron una reducción del objetivo compuesto que incluye muerte cardiovascular, pero no hallaron resultados significativos al analizar de forma aislada el componente de muerte cardiovascular. De la misma manera, en el estudio observacional publicado por Balata y Becher<sup>9</sup> no se documentaron diferencias significativas en las tasas de mortalidad por todas las causas. Mientras que otros estudios sí que sugieren una reducción de mortalidad con el empleo de semaglutide (21,22). Al igual que al comparar el empleo de GLP-1+ iSGLT2 frente a iSGLT2 solo también se describen beneficios en términos de mortalidad por cualquier causa. (23)

Estos resultados menos concluyentes en cuanto a mortalidad podrían explicarse por el hecho que la gran mayoría de ensayos clínicos que han estudiado estos fármacos no han incluido la mortalidad como un objetivo primario. En el caso de los ensayos SUMMIT, STEP-HFpEF y STEP-HFpEF DM la mortalidad se planteó dentro de objetivos compuestos (mortalidad y empeoramiento de IC o mortalidad, empeoramiento de IC, 6MWT y KCCQ). Además, estos estudios se plantearon inicialmente con una duración de 52 semanas lo que podría suponer una limitación para observar diferencias significativas en términos de mortalidad.

Por tanto, los tratamientos farmacológicos de pérdida de peso muestran resultados beneficiosos en capacidad funcional y calidad de vida en pacientes con IC y también sugieren reducciones en el número de ingresos de estos pacientes. No obstante, los resultados en mortalidad son menos concluyentes. Por lo que, a pesar de los resultados potencialmente favorables que podrían indicar el empleo de estos fármacos como tratamiento complementario, todavía existen lagunas de evidencia como la mortalidad que precisa más estudios diseñados para evaluar este objetivo de manera específica. Además, existen también campos de estudio que todavía no han sido explorados como estudios

diseñados para analizar la prevención de IC de novo ya que la mayoría de estudios han analizado objetivos en pacientes con IC o enfermedades cardiovasculares ya establecidas.

Limitaciones del estudio:

Este estudio no está exento de limitaciones. En primer lugar, se trata de una revisión bibliográfica que incluye estudios heterogéneos. Aunque se incluyen en gran medida ensayos clínicos también se han utilizado estudios de tipo observacional y revisiones sistemáticas que abarcan estudios de gran variabilidad. Además, la población estudiada varía en los diferentes estudios incluyendo pacientes con diferentes fenotipos de IC, con o sin DM2, diferentes grados de obesidad y enfermedades cardiovasculares concomitantes. Por último, solo se empleó una única base de datos, por lo que pueden quedar publicaciones menores sin incluir.

## 7. CONCLUSIONES

1. Con la literatura revisada, teniendo en cuenta nuestra pregunta de investigación y objetivos podemos concluir que existen hallazgos favorables en términos de capacidad funcional y calidad de vida con el empleo de terapias con agonismo del receptor GLP1 en pacientes con IC.
2. La mayoría de estudios respaldan un efecto de estas terapias en la reducción de hospitalizaciones en estos pacientes.
3. En el caso de la mortalidad, los resultados son más contradictorios y se precisan más estudios que analicen de forma específica este objetivo para establecer conclusiones firmes al respecto.
4. Existen lagunas de evidencia que pueden ser incluidas en estudios futuros como el impacto en mortalidad y la prevención de IC de novo.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Aryee EK, Ozkan B, Ndumele CE. Heart Failure and Obesity: The Latest Pandemic. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023 May-Jun;78:43-48.
2. Islam ANMS, Sultana H, Nazmul Hassan Refat M, Farhana Z, Abdulbasah Kamil A, Meshbahur Rahman M. The global burden of overweight-obesity and its association with economic status, benefiting from STEPs survey of WHO member states: A meta-analysis. *Prev Med Rep*. 2024 Sep 5;46:102882. doi: 10.1016/j.pmedr.2024.102882.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
4. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiology and treatment of heart failure in Spain: the HF-PATHWAYS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022 Jan;75(1):31-38.
5. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002.
6. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):205-216.
7. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al; SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2025 Jan 30;392(5):427-437.
8. Zile MR, Borlaug BA, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al; SUMMIT Trial Study Group. Effects of Tirzepatide on the Clinical Trajectory of Patients With Heart

- Failure, Preserved Ejection Fraction, and Obesity. *Circulation*. 2025 Mar 11;151(10):656-668.
9. Balata M, Becher MU. Impact of semaglutide on weight and functional outcomes among obese heart failure patients: a propensity scores matching analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024 Oct 26;24(1):590.
  10. Rehman A, Saidullah S, Asad M, Gondal UR, Ashraf A, Khan MF, et al. Efficacy and safety of semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *Clin Cardiol*. 2024 May;47(5):e24283. doi: 10.1002/clc.24283.
  11. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2023 Sep 21;389(12):1069-1084.
  12. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, et al; STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024 Apr 18;390(15):1394-1407.
  13. Butler J, Shah SJ, Petrie MC, Borlaug BA, Abildstrøm SZ, Davies MJ, et al; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*. 2024 Apr 27;403(10437):1635-1648.
  14. Shah SJ, Sharma K, Borlaug BA, Butler J, Davies M, Kitzman DW, et al. Semaglutide and diuretic use in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF-DM trials. *Eur Heart J*. 2024 Sep 14;45(35):3254-3269.
  15. Schou M, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Kitzman DW, et al; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide and NYHA

- Functional Class in Obesity-Related Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The STEP-HFpEF Program. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Jul 16;84(3):247-257.
16. Pérez-Belmonte LM, Sanz-Cánovas J, García de Lucas MD, Ricci M, Avilés-Bueno B, Cobos-Palacios L, et al. Efficacy and Safety of Semaglutide for the Management of Obese Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure in Real-World Clinical Practice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 24;13:851035. doi: 10.3389/fendo.2022.851035.
  17. Peck KH, Dulay MS, Hameed S, Rosano G, Tan T, Dar O. Intentional weight loss in overweight and obese patients with heart failure: A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2024 Sep;26(9):1907-1930.
  18. Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, et al. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*. 2024 Sep 7;404(10456):949-961.
  19. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14;389(24):2221-2232.
  20. Deanfield J, Verma S, Scirica BM, Kahn SE, Emerson SS, Ryan D, et al; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet*. 2024 Aug 24;404(10454):773-786.
  21. Cleto AS, Schirilo JM, Beltrame M, Gomes VHO, Acras IH, Neiverth GS, et al. Semaglutide effects on safety and cardiovascular outcomes in patients with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2025 Jan;49(1):21-30.
  22. Perkovic V, Nielsen OW, Mann JFE, Maclsaac RJ, Kosiborod MN, Kamenov Z, et al; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Heart Failure

Outcomes in Diabetes and Chronic Kidney Disease in the FLOW Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2024 Oct 22;84(17):1615-1628.

23. Patel R, Wadid M, Makwana B, Kumar A, Khadke S, Bhatti A, et al. GLP-1 Receptor Agonists Among Patients With Overweight or Obesity, Diabetes, and HFpEF on SGLT2 Inhibitors. *JACC Heart Fail.* 2024 Nov;12(11):1814-1826.
24. Mentias A, Desai MY, Aminian A, Patel KV, Keshvani N, Verma S, et al. Trends and Outcomes Associated With Bariatric Surgery and Pharmacotherapies With Weight Loss Effects Among Patients With Heart Failure and Obesity. *Circ Heart Fail.* 2024 Feb;17(2):e010453. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010453.
25. Lin YM, Liao KM, Yu T, Wu JY, Lai CC. Effectiveness of tirzepatide in patients with HFpEF using a target trial emulation retrospective cohort study. *Nat Commun.* 2025 May 14;16(1):4471.

