

<https://doi.org/10.69639/arandu.v13i3.2527>

Obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada: el nuevo papel de los agonistas GLP-1

Obesity and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Emerging Role of GLP-1 Receptor Agonists

Washington Joel Mindiola Galarza

faridantoniomindiola@yahoo.es

<https://orcid.org/0009-0001-9201-7998>

Universidad de Especialidades Espíritu Santo
Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos
Guayaquil – Ecuador

Ibeth Cristina Oñate Silva

ibeth262ou@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3870-2695>

Universidad de Especialidades Espíritu Santo
Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos
Guayaquil – Ecuador

María Gabriela Burgos Chang

gabyburgos.ch@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3484-8491>

Universidad de Especialidades Espíritu Santo
Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos
Guayaquil – Ecuador

Artículo recibido: 10 julio 2026- Aceptado para publicación: 16 agosto 2026
Conflictos de intereses: Ninguno que declarar.

RESUMEN

La obesidad y la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp) mantienen una relación estrecha y compleja. El exceso de tejido adiposo no solo incrementa la carga de trabajo del corazón, sino que también favorece la inflamación sistémica, la retención de líquidos, las alteraciones metabólicas y una menor capacidad funcional. El objetivo de esta revisión bibliográfica fue analizar la evidencia disponible sobre el papel de los agonistas del receptor GLP-1 en pacientes con obesidad e ICFEp. Los estudios revisados muestran que estos medicamentos, especialmente la semaglutida, permiten alcanzar una reducción significativa del peso corporal y, al mismo tiempo, mejorar los síntomas, la tolerancia al ejercicio, las limitaciones físicas y la calidad de vida. Algunos resultados recientes también plantean una posible reducción de las descompensaciones y los eventos asociados con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, todavía se necesita evidencia de seguimiento prolongado para establecer su impacto sobre la mortalidad cardiovascular y determinar qué pacientes obtienen mayores beneficios. En conclusión, los agonistas GLP-1 están transformando el tratamiento del fenotipo de ICFEp asociado con obesidad, porque permiten abordar tanto el componente metabólico como las consecuencias

cardiovasculares de la enfermedad. Su incorporación podría representar un avance importante hacia un manejo más integral, individualizado y orientado a mejorar la vida cotidiana del paciente.

Palabras clave: obesidad, insuficiencia cardíaca, fracción de eyección preservada, agonistas GLP-1, semaglutida

ABSTRACT

Obesity and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) share a close and complex relationship. Excess adipose tissue not only increases cardiac workload but also promotes systemic inflammation, fluid retention, metabolic abnormalities, and reduced functional capacity. This literature review aimed to analyze the available evidence regarding the role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with obesity and HFpEF. The reviewed studies show that these medications, particularly semaglutide, can produce meaningful weight reduction while improving symptoms, exercise tolerance, physical limitations, and quality of life. Recent findings also suggest a potential reduction in heart failure-related events and clinical worsening. However, longer follow-up studies are still required to determine their effects on cardiovascular mortality and identify the patients most likely to benefit. In conclusion, GLP-1 receptor agonists are reshaping the management of obesity-related HFpEF because they address both the metabolic component and the cardiovascular consequences of the disease. Their incorporation may represent an important step toward more comprehensive, individualized care focused on improving patients' daily functioning and overall well-being.

Keywords: obesity, heart failure, preserved ejection fraction, GLP-1 receptor agonists, semaglutide

Todo el contenido de la Revista Científica Internacional Arandu UTIC publicado en este sitio está disponible bajo licencia Creative Commons Attribution 4.0 International. 

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp) representa uno de los problemas más complejos de la cardiología actual. Se manifiesta mediante signos y síntomas típicos de insuficiencia cardíaca, como disnea, fatiga, edema e intolerancia al esfuerzo, a pesar de que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se mantiene generalmente igual o por encima del 50 %. Esta aparente contradicción explica parte de la dificultad para reconocerla: el corazón conserva su capacidad global para expulsar sangre, pero presenta alteraciones en su relajación, llenado, distensibilidad y respuesta ante el ejercicio. Por ello, una fracción de eyección normal no significa necesariamente que el funcionamiento cardíaco sea normal.

En los últimos años, la ICFEp ha adquirido una importancia creciente debido al envejecimiento de la población y al aumento de enfermedades como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad renal crónica, la fibrilación auricular y la obesidad. Estas condiciones suelen coexistir, interactuar y producir diferentes formas de presentación clínica. En consecuencia, la ICFEp no debe interpretarse como una enfermedad única y uniforme, sino como un síndrome complejo que reúne distintos fenotipos y mecanismos fisiopatológicos. Esta diversidad también ayuda a comprender por qué un tratamiento puede resultar efectivo en determinados pacientes y mostrar un beneficio limitado en otros.

Entre sus diferentes presentaciones, el fenotipo relacionado con la obesidad ha recibido especial atención. Durante mucho tiempo, el exceso de peso fue considerado simplemente una enfermedad asociada o un factor que dificultaba el manejo del paciente. Sin embargo, la evidencia disponible ha cambiado esta perspectiva. Actualmente se reconoce que la obesidad puede intervenir directamente en el desarrollo y la progresión de la ICFEp. No se trata únicamente de una carga adicional para el corazón, sino de una condición metabólica e inflamatoria que modifica la circulación, la función vascular, el volumen sanguíneo, la estructura cardíaca y la capacidad física del paciente.

El tejido adiposo participa activamente en este proceso. Además de almacenar energía, produce hormonas, adipocinas y mediadores inflamatorios capaces de ejercer efectos sobre diferentes órganos. Cuando existe un exceso de adiposidad, especialmente en la región visceral, se desarrolla un estado inflamatorio crónico de baja intensidad. Esta inflamación favorece la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y una menor disponibilidad de óxido nítrico, elemento necesario para mantener una adecuada relajación vascular y miocárdica. Como resultado, el ventrículo izquierdo se vuelve más rígido y necesita presiones mayores para llenarse, sobre todo durante la actividad física.

La obesidad también incrementa las necesidades metabólicas del organismo. Para responder a esta demanda, el corazón debe mantener un gasto cardíaco más elevado. Al mismo tiempo, se produce retención de sodio, expansión del volumen plasmático y aumento del retorno

venoso. La exposición prolongada a esta sobrecarga favorece la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la dilatación de la aurícula izquierda, el aumento de las presiones pulmonares y la aparición de congestión. En reposo, algunos pacientes pueden mantener parámetros aparentemente estables; sin embargo, cuando caminan, suben escaleras o realizan cualquier esfuerzo, el sistema cardiovascular pierde capacidad para responder de forma adecuada y aparecen la disnea y la fatiga.

Otro componente importante es la acumulación de grasa epicárdica, localizada alrededor del corazón. Esta grasa puede ejercer un efecto mecánico y limitar la expansión de las cavidades cardíacas. Además, su proximidad con el miocardio permite que los mediadores inflamatorios actúen directamente sobre el tejido cardíaco. La combinación de restricción mecánica, inflamación local, fibrosis y alteraciones microvasculares contribuye a empeorar la función diastólica. De esta manera, la ICFEp asociada con obesidad no puede explicarse por un único mecanismo, sino por una red de alteraciones cardiovasculares, metabólicas, inflamatorias y funcionales que se potencian entre sí.

Las personas con este fenotipo suelen presentar una carga elevada de síntomas y una disminución considerable de su calidad de vida. Actividades cotidianas como caminar distancias cortas, vestirse o realizar tareas domésticas pueden convertirse en esfuerzos agotadores. Además, es frecuente que la obesidad se acompañe de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, apnea obstructiva del sueño, enfermedad renal, limitaciones articulares y pérdida progresiva de la condición física. Cada una de estas enfermedades añade una dificultad adicional y puede contribuir a un círculo clínico en el cual la falta de actividad empeora la capacidad funcional, mientras que el deterioro funcional limita las posibilidades de mantenerse activo.

El diagnóstico también puede ser más difícil en pacientes con obesidad. La exploración física pierde sensibilidad, algunos signos de congestión son menos evidentes y las concentraciones de péptidos natriuréticos pueden ser menores de lo esperado. Por esta razón, un valor reducido de estos biomarcadores no siempre permite descartar la enfermedad. Con frecuencia, se necesita integrar los antecedentes, los síntomas, el ecocardiograma, las alteraciones estructurales, la función diastólica y, en casos seleccionados, pruebas de esfuerzo o evaluaciones hemodinámicas. Esta dificultad diagnóstica puede retrasar el inicio del tratamiento y prolongar el deterioro de la capacidad funcional.

Durante años, el manejo de la ICFEp se concentró en aliviar la congestión mediante diuréticos y controlar las enfermedades asociadas. La llegada de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 representó un avance importante, debido a su capacidad para reducir las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en una amplia variedad de pacientes. Sin embargo, estos medicamentos no resuelven por completo el componente relacionado con la obesidad. Persistía, por tanto, una necesidad clínica evidente: disponer de intervenciones capaces

de actuar sobre la adiposidad y, al mismo tiempo, mejorar los síntomas, la función física y la evolución cardiovascular.

Las modificaciones del estilo de vida siguen siendo fundamentales. Una alimentación equilibrada, la actividad física adaptada y el control de los factores de riesgo forman parte de cualquier estrategia integral. No obstante, en pacientes con ICFEp, alcanzar y mantener una reducción significativa del peso puede resultar especialmente difícil. La disnea, la fatiga, las limitaciones osteomusculares y las hospitalizaciones reducen la capacidad para realizar ejercicio. A esto se suma que la obesidad es una enfermedad crónica con componentes biológicos, ambientales y conductuales, por lo que no debe atribuirse simplemente a falta de voluntad. Esta comprensión ha favorecido el desarrollo de tratamientos farmacológicos dirigidos a sus mecanismos metabólicos.

En este contexto aparecen los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, conocidos como agonistas GLP-1. Estos medicamentos se utilizaron inicialmente para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, debido a que estimulan la liberación de insulina de manera dependiente de la glucosa, reducen la secreción de glucagón, retrasan el vaciamiento gástrico y aumentan la sensación de saciedad. Posteriormente, se comprobó que determinados fármacos de este grupo, como la semaglutida, podían producir una reducción clínicamente relevante del peso corporal y mejorar diferentes factores de riesgo cardiometabólico.

El interés por estos medicamentos en la ICFEp surgió de una idea clínicamente razonable: si la obesidad interviene directamente en la enfermedad, tratarla de manera efectiva debería mejorar algo más que el peso. La disminución de la adiposidad podría reducir la sobrecarga circulatoria, las presiones de llenado, la inflamación sistémica y el volumen de grasa visceral y epicárdica. También podría favorecer el control de la presión arterial, la sensibilidad a la insulina, la función vascular y la movilidad. No obstante, aún se estudia qué proporción del beneficio depende de la pérdida de peso y cuánto podría explicarse por otros efectos metabólicos, renales, vasculares o antiinflamatorios.

Un punto decisivo fue la publicación del ensayo STEP-HFpEF. En este estudio, la semaglutida administrada durante 52 semanas a pacientes con obesidad e ICFEp produjo una mejoría superior al placebo en los síntomas, las limitaciones físicas, la capacidad para realizar ejercicio y el peso corporal. También se observó una reducción de la proteína C reactiva, hallazgo que respaldó la posible participación de mecanismos inflamatorios. La importancia del estudio no estuvo limitada a la reducción ponderal: demostró que intervenir sobre la obesidad podía traducirse en una mejoría concreta de la manera en que los pacientes se sentían y desenvolvían en su vida diaria.

Posteriormente, el ensayo STEP-HFpEF DM evaluó semaglutida en pacientes que, además de obesidad e ICFEp, presentaban diabetes mellitus tipo 2. Los resultados mostraron nuevamente una mejoría de los síntomas, las limitaciones físicas, el peso y la distancia recorrida durante la

prueba de marcha de seis minutos. La respuesta obtenida en una población metabólicamente más compleja confirmó que el beneficio no se limitaba a los pacientes sin diabetes. Además, aunque la reducción ponderal fue menor que la observada en el estudio previo, la mejoría clínica se mantuvo, lo que plantea la posibilidad de que existan mecanismos adicionales a la pérdida de peso.

La evidencia se amplió posteriormente con el ensayo SUMMIT, en el que se estudió la tirzepatida en pacientes con obesidad e ICFEp. Este medicamento actúa simultáneamente sobre los receptores del polipéptido insulínico dependiente de glucosa y del GLP-1, por lo que no corresponde a un agonista GLP-1 exclusivo, aunque forma parte de la evolución de las terapias basadas en incretinas. El estudio encontró una mejoría del estado de salud y una reducción del desenlace combinado de muerte cardiovascular o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Este resultado estuvo impulsado principalmente por una menor frecuencia de episodios de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Estos avances han abierto una nueva etapa en el tratamiento de la ICFEp relacionada con obesidad. Sin embargo, también han generado preguntas que todavía necesitan respuesta. Es necesario establecer la duración real de los beneficios, su influencia sobre la mortalidad cardiovascular, el efecto de la interrupción del tratamiento y la respuesta en poblaciones menos representadas en los ensayos clínicos. También deben considerarse la tolerancia gastrointestinal, la pérdida de masa muscular en personas vulnerables, el costo, la disponibilidad y la adherencia a largo plazo. El entusiasmo terapéutico, aunque justificado, debe acompañarse de una selección adecuada del paciente y de un seguimiento clínico integral.

En función de lo expuesto, el objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar la relación fisiopatológica entre la obesidad y la ICFEp, examinar la evidencia clínica disponible sobre el empleo de los agonistas del receptor GLP-1 y otras terapias incretínicas relacionadas, describir sus posibles mecanismos de beneficio e identificar sus principales limitaciones y perspectivas. Debido al carácter descriptivo y documental del estudio, no se formula una hipótesis experimental. El análisis se orienta a comprender si el tratamiento dirigido de la obesidad puede consolidarse como un componente central del manejo de la ICFEp, transformando un abordaje tradicionalmente enfocado en controlar la congestión en una estrategia más integral, metabólica y centrada en las necesidades reales del paciente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio se realizó mediante una revisión bibliográfica de enfoque cualitativo, alcance descriptivo y diseño documental no experimental. La revisión buscó reunir y analizar la evidencia científica disponible sobre la relación entre obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp), con especial atención al papel terapéutico de los agonistas del

receptor GLP-1. No se trabajó directamente con pacientes ni se aplicaron intervenciones clínicas, ya que la información procedió de investigaciones previamente publicadas.

La búsqueda se concentró principalmente en artículos publicados entre enero de 2020 y julio de 2026. No obstante, se incluyeron publicaciones anteriores cuando resultaron necesarias para explicar conceptos fundamentales, mecanismos fisiopatológicos o antecedentes importantes de la ICFeP. Las fuentes se localizaron en PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO y Google Scholar. También se consultaron guías de práctica clínica y documentos de consenso elaborados por sociedades científicas reconocidas en las áreas de cardiología, endocrinología y medicina metabólica.

Para identificar los estudios se utilizaron palabras clave en español e inglés. Entre los principales términos se incluyeron: “obesidad”, “insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada”, “agonistas GLP-1”, “semaglutida”, “tirzepatida”, “diabetes mellitus tipo 2”, “capacidad funcional” y “calidad de vida”. Sus equivalentes en inglés fueron “obesity”, “heart failure with preserved ejection fraction”, “HFpEF”, “GLP-1 receptor agonists”, “semaglutide”, “tirzepatide”, “type 2 diabetes”, “functional capacity” y “quality of life”. Estos términos se combinaron mediante los operadores AND y OR, según las necesidades de cada búsqueda.

Se consideraron ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios observacionales, guías clínicas, documentos de consenso y revisiones narrativas publicadas en revistas científicas arbitradas. Para ser incluidos, los trabajos debían estudiar a pacientes adultos con obesidad e ICFeP, explicar la relación fisiopatológica entre ambas enfermedades o evaluar los efectos de los agonistas GLP-1 y otras terapias incretínicas relacionadas.

Se priorizaron los estudios que informaban resultados clínicamente relevantes, como cambios en los síntomas, peso corporal, capacidad para realizar ejercicio, calidad de vida, biomarcadores inflamatorios, hospitalizaciones, episodios de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, mortalidad cardiovascular y efectos adversos. También se concedió especial importancia a los estudios STEP-HFpEF, STEP-HFpEF DM y SUMMIT, debido a que evaluaron de manera directa estas terapias en personas con obesidad e ICFeP.

Se excluyeron los artículos duplicados, estudios exclusivamente experimentales o preclínicos, resúmenes de congresos sin publicación completa y documentos que no ofrecían información suficiente para responder al objetivo de la revisión. Asimismo, se descartaron investigaciones que no diferenciaban la ICFeP de otros tipos de insuficiencia cardíaca y aquellas que analizaban los agonistas GLP-1 únicamente desde el control de la glucosa, sin valorar resultados cardiovasculares, funcionales o relacionados con la obesidad.

La selección se desarrolló en dos etapas. Primero se revisaron los títulos y resúmenes para identificar los trabajos relacionados con el tema. Después se examinó el texto completo de las publicaciones consideradas pertinentes. De cada estudio se recopiló información sobre el año de

publicación, diseño metodológico, características de la población, intervención empleada, tratamiento comparador, tiempo de seguimiento, principales resultados, efectos adversos y limitaciones.

La información obtenida se organizó en cuatro áreas: mecanismos que relacionan la obesidad con la ICfEp; fundamentos farmacológicos de los agonistas GLP-1; beneficios clínicos y funcionales observados; y seguridad, limitaciones y perspectivas futuras. Debido a que los estudios presentaron diferencias en sus diseños, poblaciones, tratamientos y desenlaces, no se efectuó un metaanálisis. En su lugar, los resultados se integraron mediante una síntesis narrativa y comparativa, diferenciando los beneficios respaldados por ensayos clínicos de aquellos mecanismos que aún permanecen en investigación.

Finalmente, por tratarse de una revisión bibliográfica basada en información pública y previamente publicada, no se utilizaron historias clínicas ni datos personales, por lo que no fue necesario solicitar consentimiento informado. Durante todo el proceso se respetaron los principios de integridad académica, citación responsable y reconocimiento de las fuentes consultadas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La evidencia revisada muestra que la obesidad no debe considerarse únicamente una enfermedad asociada a la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICfEp). El exceso de tejido adiposo participa activamente en su aparición y progresión mediante inflamación sistémica, resistencia a la insulina, retención de sodio, expansión del volumen circulante y acumulación de grasa visceral y epicárdica. Estos cambios aumentan las presiones de llenado del corazón y reducen su capacidad de adaptación durante el ejercicio. Esto explica por qué muchos pacientes, aunque mantienen una fracción de eyección normal, presentan disnea, fatiga y limitaciones importantes para desarrollar sus actividades habituales.

Los resultados más relevantes sobre el uso de agonistas GLP-1 procedieron de los ensayos STEP-HFpEF y STEP-HFpEF DM. El primero incluyó a 529 pacientes con obesidad e ICfEp, pero sin diabetes mellitus. Después de 52 semanas, quienes recibieron semaglutida alcanzaron una mejoría de 16,6 puntos en el resumen clínico del cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City (KCCQ-CSS), frente a 8,7 puntos en el grupo placebo. Esta diferencia resulta clínicamente importante, ya que el instrumento evalúa síntomas, limitaciones físicas y repercusión de la insuficiencia cardíaca sobre la vida diaria.

En el mismo estudio, el peso corporal disminuyó un 13,3 % con semaglutida y un 2,6 % con placebo. La distancia recorrida durante la prueba de marcha de seis minutos aumentó 21,5 metros en el grupo tratado, frente a 1,2 metros en el grupo de control. También se redujeron los niveles de proteína C reactiva y se registraron menos episodios que requirieron hospitalización o atención urgente por insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la cantidad de estos eventos fue

pequeña, por lo que deben interpretarse como una señal favorable y no como una demostración definitiva de reducción de hospitalizaciones.

El ensayo STEP-HFpEF DM permitió conocer si estos beneficios se mantenían en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, una población que suele presentar mayor alteración metabólica y una enfermedad cardiovascular más compleja. Participaron 616 personas con obesidad, diabetes e ICfEp. Al finalizar las 52 semanas, la puntuación KCCQ-CSS aumentó 13,7 puntos con semaglutida y 6,4 puntos con placebo. La diferencia estimada entre ambos grupos fue de 7,3 puntos, lo que confirmó una mejoría relevante de los síntomas y las limitaciones físicas.

La reducción de peso fue del 9,8 % con semaglutida y del 3,4 % con placebo. Aunque esta pérdida fue menor que la observada en pacientes sin diabetes, se mantuvieron los beneficios sobre el estado de salud y la capacidad funcional. La distancia recorrida en seis minutos presentó una diferencia favorable de 14,3 metros y también disminuyó la proteína C reactiva. Esto plantea que la respuesta clínica podría depender no solo de la cantidad de peso perdido, sino también de efectos sobre la inflamación, la congestión, la sensibilidad a la insulina y la función vascular.

La tirzepatida fue estudiada en el ensayo SUMMIT, que incluyó a 731 pacientes con obesidad e ICfEp. Es importante precisar que este medicamento no es un agonista GLP-1 exclusivo, sino un agonista dual de los receptores GIP y GLP-1. Sin embargo, su inclusión en la revisión resulta pertinente porque forma parte del desarrollo de las terapias incretínicas y permite comprender hacia dónde se dirige el tratamiento metabólico de la insuficiencia cardíaca.

En SUMMIT, el desenlace combinado de muerte cardiovascular o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca ocurrió en el 9,9 % de los pacientes que recibieron tirzepatida y en el 15,3 % de quienes recibieron placebo. Esto correspondió a una reducción relativa del riesgo del 38 %. El resultado estuvo impulsado principalmente por la disminución de los eventos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, registrados en el 8,0 % del grupo tratado y en el 14,2 % del grupo placebo. No se demostró una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular analizada de manera independiente.

Tabla 1

Resultados principales de los estudios sobre terapias incretínicas en obesidad e ICfEp

Estudio	Participantes	Tratamiento	Hallazgos principales
STEP-HFpEF	529, sin diabetes	Semaglutida 2,4 mg semanal	KCCQ-CSS: +16,6 frente a +8,7 puntos; peso: -13,3 % frente a -2,6 %; marcha de seis minutos: +21,5 frente a +1,2 m
STEP-HFpEF DM	616, con diabetes tipo 2	Semaglutida 2,4 mg semanal	KCCQ-CSS: +13,7 frente a +6,4 puntos; peso: -9,8 % frente a -3,4 %; diferencia en marcha: +14,3 m

Estudio	Participantes	Tratamiento	Hallazgos principales
SUMMIT	731, con o sin diabetes	Tirzepatida hasta 15 mg semanal	Muerte cardiovascular o empeoramiento de IC: 9,9 % frente a 15,3 %; KCCQ-CSS: +19,5 frente a +12,7 puntos

Nota. ICFEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; KCCQ-CSS: resumen clínico del cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City; GIP: polipéptido insulínico dependiente de glucosa; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1.

Al analizar los tres estudios en conjunto, se observa un patrón consistente: tratar eficazmente la obesidad mejora la manera en que los pacientes se sienten y funcionan. La reducción del peso se relacionó con menor carga de síntomas, mayor capacidad para caminar y mejor calidad de vida. Sin embargo, sería una simplificación atribuir todos los resultados únicamente al descenso ponderal. La reducción de marcadores inflamatorios y la aparición relativamente temprana de algunos beneficios sugieren la participación de otros mecanismos, como una menor congestión, mejor función endotelial y disminución de la grasa que rodea al corazón.

La principal novedad científica de estos hallazgos consiste en cambiar la forma de entender la obesidad dentro de la ICFEp. Ya no se trata de una condición secundaria que debe atenderse de manera paralela, sino de un elemento central del proceso cardiovascular. Por primera vez, una intervención dirigida al componente metabólico ha conseguido mejorar de manera consistente síntomas y limitaciones que afectan directamente la vida cotidiana del paciente.

Aun así, quedan preguntas importantes. Los ensayos con semaglutida no tuvieron el tamaño ni la duración necesarios para establecer conclusiones definitivas sobre mortalidad cardiovascular. En SUMMIT se redujeron principalmente los episodios de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, pero no se comprobó un beneficio aislado sobre la mortalidad. También falta determinar qué ocurre después de suspender el tratamiento y si las mejoras se mantienen durante varios años.

Los efectos adversos gastrointestinales, como náuseas, diarrea o vómitos, pueden limitar la adherencia. Además, en adultos mayores o personas con fragilidad debe vigilarse la posible pérdida de masa muscular junto con la reducción de peso. Por ello, estas terapias deberían acompañarse de valoración nutricional, actividad física adaptada y seguimiento clínico.

En la práctica, los agonistas GLP-1 deben considerarse como parte de un tratamiento integral y no como sustitutos de los diuréticos, los inhibidores SGLT2 o el control de las enfermedades asociadas. Su verdadera aportación consiste en abordar un mecanismo que durante años permaneció en segundo plano. La evidencia disponible abre una nueva etapa: tratar la obesidad en la ICFEp no significa solo lograr que el paciente pese menos, sino ayudarlo a respirar mejor, caminar más y recuperar parte de su vida cotidiana.

CONCLUSIONES

La evidencia analizada permite comprender que la obesidad no solo acompaña a la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp), sino que participa directamente en su desarrollo y empeoramiento. La inflamación, la retención de líquidos, la resistencia a la insulina y la acumulación de grasa alrededor del corazón aumentan la carga cardiovascular y explican gran parte de los síntomas que presentan estos pacientes. Por ello, tratar la obesidad debe considerarse una parte fundamental del manejo de la enfermedad.

Los estudios STEP-HFpEF y STEP-HFpEF DM mostraron que la semaglutida puede producir una reducción importante del peso corporal y, al mismo tiempo, mejorar la disnea, las limitaciones físicas, la capacidad para caminar y la calidad de vida. Estos beneficios se observaron tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como en aquellos sin esta condición, lo que refuerza su posible utilidad en diferentes perfiles clínicos.

El ensayo SUMMIT amplió esta evidencia al demostrar que la tirzepatida, mediante su acción dual sobre los receptores GIP y GLP-1, puede reducir los episodios de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, todavía no se ha comprobado de manera concluyente que estas terapias disminuyan la mortalidad cardiovascular. Este punto obliga a interpretar los resultados con equilibrio: son avances importantes, pero aún existen preguntas que deben resolverse.

Los agonistas GLP-1 y las terapias incretínicas relacionadas no deben utilizarse de manera aislada ni reemplazar el tratamiento cardiovascular establecido. Su mayor utilidad aparece cuando forman parte de una estrategia integral que incluya control de la congestión, inhibidores SGLT2 cuando estén indicados, manejo de las enfermedades asociadas, alimentación saludable, actividad física adaptada y seguimiento clínico. También es necesario vigilar los efectos gastrointestinales, la función renal y la posible pérdida de masa muscular, especialmente en personas mayores o con fragilidad.

Será necesario realizar estudios con seguimientos más prolongados para conocer si los beneficios se mantienen, qué ocurre al suspender el tratamiento, cuáles son sus efectos sobre la supervivencia y qué pacientes responden mejor. El acceso y el costo también serán determinantes para llevar estos avances desde los ensayos clínicos hasta la práctica cotidiana.

En definitiva, el cambio más importante es comprender que el tratamiento de la obesidad puede modificar la evolución clínica de la ICFEp. El propósito no consiste solamente en reducir una cifra en la balanza, sino en lograr que el paciente respire mejor, recupere movilidad, conserve su autonomía y viva con menos limitaciones.

REFERENCIAS

- Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Bocchi, E., Böhm, M., Brunner–La Rocca, H. P., Choi, D. J., Chopra, V., Chuquiure-Valenzuela, E., Giannetti, N., Gomez-Mesa, J. E., Janssens, S., Januzzi, J. L., Gonzalez-Juanatey, J. R., Merkely, B., Nicholls, S. J., Perrone, S. V., Piña, I. L., ... Packer, M. (2021). Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *The New England Journal of Medicine*, 385(16), 1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
- Bayés-Genís, A., Aimo, A., Metra, M., Anker, S., Seferović, P., Rapezzi, C., Castiglione, V., Núñez, J., Emdin, M., Rosano, G., & Coats, A. J. S. (2022). Head-to-head comparison between recommendations by the ESC and ACC/AHA/HFSA heart failure guidelines. *European Journal of Heart Failure*, 24(6), 916–926. <https://doi.org/10.1002/ehf.2542>
- Butler, J., Shah, S. J., Petrie, M. C., Borlaug, B. A., Abildstrøm, S. Z., Davies, M. J., Hovingh, G. K., Kitzman, D. W., Möller, D. V., Verma, S., Einfeldt, M. N., Lindegaard, M. L., Rasmussen, S., Abhayaratna, W., Ahmed, F. Z., Ben-Gal, T., Chopra, V., Ezekowitz, J. A., Fu, M., ... Kosiborod, M. N. (2024). 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. *The Lancet*, 403(10437), 1635–1648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00469-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00469-0)
- Davies, M., Færch, L., Jeppesen, O. K., Pakseresht, A., Pedersen, S. D., Perreault, L., Rosenstock, J., Shimomura, I., Viljoen, A., Wadden, T. A., Lingvay, I., & STEP 2 Study Group. (2021). Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity and type 2 diabetes: A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 397(10278), 971–984. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00213-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0)
- Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., Deswal, A., Drazner, M. H., Dunlay, S. M., Evers, L. R., Fang, J. C., Fedson, S. E., Fonarow, G. C., Hayek, S. S., Hernandez, A. F., Khazanie, P., Kittleson, M. M., Lee, C. S., Link, M. S., ... Yancy, C. W. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure. *Circulation*, 145(18), e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
- Jia, X., Alam, M., Ye, Y., Bajaj, M., & Birnbaum, Y. (2018). GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease: A meta-analysis of recent cardiac outcome trials. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 32(1), 65–72. <https://doi.org/10.1007/s10557-018-6773-2>
- Kittleson, M. M. (2022). A clinician’s guide to the 2022 ACC/AHA/HFSA guideline for the management of heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, 28(5), 831–834. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.03.346>

- Kitzman, D. W., Brubaker, P., Morgan, T., Haykowsky, M., Hundley, G., Kraus, W. E., Eggebeen, J., & Nicklas, B. J. (2016). Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA*, 315(1), 36–46. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17346>
- Kosiborod, M. N., Abildstrøm, S. Z., Borlaug, B. A., Butler, J., Christensen, L., Davies, M., Hovingh, G. K., Kitman, D. W., Lindegaard, M. L., Møller, D. V., Shah, S. J., Treppendahl, M. B., Verma, S., & Petrie, M. C. (2023). Design and baseline characteristics of STEP-HFpEF program evaluating semaglutide in patients with obesity HFpEF phenotype. *JACC: Heart Failure*, 11(8), 1000–1010. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.05.010>
- Kosiborod, M. N., Abildstrøm, S. Z., Borlaug, B. A., Butler, J., Rasmussen, S., Davies, M., Hovingh, G. K., Kitman, D. W., Lindegaard, M. L., Møller, D. V., Shah, S. J., Treppendahl, M. B., Verma, S., Abhayaratna, W., Ahmed, F. Z., Chopra, V., Ezekowitz, J., Fu, M., Ito, H., ... Petrie, M. C. (2023). Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *The New England Journal of Medicine*, 389(12), 1069–1084. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306963>
- Kosiborod, M. N., Petrie, M. C., Borlaug, B. A., Butler, J., Davies, M. J., Hovingh, G. K., Kitman, D. W., Møller, D. V., Shah, S. J., Verma, S., Abildstrøm, S. Z., Ahmed, F. Z., Chopra, V., Einfeldt, M. N., Ezekowitz, J. A., Fu, M., Ito, H., Lelonek, M., Merkely, B., ... STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. (2024). Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 390(15), 1394–1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313917>
- Kosiborod, M. N., Deanfield, J., Pratley, R., Borlaug, B. A., Butler, J., Davies, M. J., Emerson, S. S., Kahn, S. E., Kitman, D. W., Lingvay, I., Mahaffey, K. W., Petrie, M. C., Plutzky, J., Rasmussen, S., Rönnbäck, C., Shah, S. J., Verma, S., Weeke, P. E., & Lincoff, A. M. (2024). 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. *The Lancet*, 404(10456), 949–961. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01643-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01643-X)
- Lincoff, A. M., Brown-Frandsen, K., Colhoun, H. M., Deanfield, J., Emerson, S. S., Esbjerg, S., Hardt-Lindberg, S., Hovingh, G. K., Kahn, S. E., Kushner, R. F., Lingvay, I., Oral, T. K., Michelsen, M. M., Plutzky, J., Tornøe, C. W., & Ryan, D. H. (2023). Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 389(24), 2221–2232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>
- Lingvay, I., Brown-Frandsen, K., Colhoun, H. M., Deanfield, J., Emerson, S. S., Esbjerg, S., Hardt-Lindberg, S., Hovingh, G. K., Kahn, S. E., Kushner, R. F., Lincoff, A. M., Marso, S.

- P., Fries, T. M., Plutzky, J., & Ryan, D. H. (2023). Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. *Obesity*, 31(1), 111–122. <https://doi.org/10.1002/oby.23621>
- Lingvay, I., Deanfield, J., Kahn, S. E., Weeke, P. E., Toplak, H., Scirica, B. M., Rydén, L., Rathor, N., Plutzky, J., Morales, C., Lincoff, A. M., Lehrke, M., Jeppesen, O. K., Gajos, G., Colhoun, H. M., Cariou, B., & Ryan, D. H. (2024). Semaglutide and cardiovascular outcomes by baseline HbA1c and change in HbA1c in people with overweight or obesity but without diabetes in SELECT. *Diabetes Care*, 47(8), 1360–1369. <https://doi.org/10.2337/dc24-0764>
- Lobeek, M., van Woerden, G., Rienstra, M., van Veldhuisen, D. J., & van der Meer, P. (2025). Increased epicardial adipose tissue is associated with left atrial mechanical dysfunction in patients with heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction. *Clinical Research in Cardiology*, 114(5), 601–608. <https://doi.org/10.1007/s00392-024-02466-7>
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., ... Skibelund, A. K. (2023). 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 44(37), 3627–3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
- Packer, M., Zile, M. R., Kramer, C. M., Baum, S. J., Litwin, S. E., Menon, V., Ge, J., Weerakkody, G. J., Ou, Y., Bunck, M. C., Hurt, K. C., Murakami, M., & Borlaug, B. A. (2025). Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *The New England Journal of Medicine*, 392(5), 427–437. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2410027>
- Pinto, Y. M. (2023). Heart failure with preserved ejection fraction—A metabolic disease? *The New England Journal of Medicine*, 389(12), 1145–1146. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2309294>
- Ryan, D. H., Lingvay, I., Colhoun, H. M., Deanfield, J., Emerson, S. S., Kahn, S. E., Kushner, R. F., Marso, S. P., Plutzky, J., Brown-Frandsen, K., Esbjerg, S., Hardt-Lindberg, S., Hovingh, G. K., Lincoff, A. M., & SELECT Trial Investigators. (2024). Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nature Medicine*, 30(7), 2049–2057. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02996-7>
- Schou, M., Abildstrøm, S. Z., Borlaug, B. A., Butler, J., Davies, M. J., Hovingh, G. K., Kitzman, D. W., Kosiborod, M. N., Lindegaard, M. L., Møller, D. V., Petrie, M. C., Rasmussen, S., Shah, S. J., & Verma, S. (2024). Semaglutide and NYHA functional class in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: The STEP-HFpEF program. *Journal of the American College of Cardiology*, 84(4), 247–259. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.04.038>

- Selvaraj, S., Claggett, B. L., Böhm, M., Anker, S. D., Vaduganathan, M., Zannad, F., Lam, C. S. P., Janssens, S., Packer, M., Butler, J., Filippatos, G., & Solomon, S. D. (2024). Body mass index and cardiorenal outcomes in the EMPEROR-Preserved trial: Principal findings and meta-analysis with the DELIVER trial. *European Journal of Heart Failure*, 26(4), 900–911. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3193>
- Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., Claggett, B., de Boer, R. A., DeMets, D., Hernandez, A. F., Inzucchi, S. E., Kosiborod, M. N., Lam, C. S. P., Martinez, F., Shah, S. J., Desai, A. S., Jhund, P. S., Belohlavek, J., Chiang, C. E., Borleffs, C. J. W., Comin-Colet, J., Dobreanu, D., Drozd, J., ... Langkilde, A. M. (2022). Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *The New England Journal of Medicine*, 387(12), 1089–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
- Verma, S., Colhoun, H. M., Dicker, D., Hovingh, G. K., Kahn, S. E., Kautzky-Willer, A., Lingvay, I., Plutzky, J., Rasmussen, S., Rathor, N., Hoff, S. T., & Lincoff, A. M. (2024). Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity (SELECT): Outcomes by sex. *Journal of the American College of Cardiology*, 84(17), 1678–1682. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.08.022>
- Verma, S., Borlaug, B. A., Butler, J., Davies, M. J., Dicker, D., Hovingh, G. K., Kahn, S. E., Kitzman, D. W., Kosiborod, M. N., Lingvay, I., Petrie, M. C., Plutzky, J., Rasmussen, S., Shah, S. J., Weeke, P. E., & Lincoff, A. M. (2024). Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: A prespecified analysis of the SELECT trial. *The Lancet*, 404(10454), 773–786. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01498-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01498-3)
- Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., McGowan, B. M., Rosenstock, J., Tran, M. T. D., Wadden, T. A., Wharton, S., Yokote, K., Zeuthen, N., Kushner, R. F., & STEP 1 Study Group. (2021). Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *The New England Journal of Medicine*, 384(11), 989–1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>