

# UCUENCA

## Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

**Uso de los análogos de GLP-1 en la prevención de complicaciones cardiovasculares en pacientes con Diabetes tipo 2. Revisión Bibliográfica**

Trabajo de titulación previo a la  
obtención del título de Médico


**Autor:**

Emily Dayana Aguilar Lojano

Doménica Michelle Verdezoto Mayorga

**Director:**

Marcia Gabriela Jiménez Encalada

ORCID:  0000-0002-1972-7758

**Cuenca, Ecuador**

2024-05-30

## Resumen

La Diabetes tipo 2 es una enfermedad crónica y progresiva que presenta asociación directa con discapacidad y muerte, es un problema de salud pública que, a menor control, las tasas de morbilidad y mortalidad aumentan cada año. Las enfermedades cardiovasculares son la complicación crónica más prevalente y constituyen hasta la mitad de las muertes en pacientes con Diabetes tipo 2. Los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR GLP-1), son medicamentos hipoglucemiantes que presentan beneficios en la prevención de enfermedades cardiovasculares, sin embargo, su uso en personas diabéticas sigue siendo limitado. El objetivo de esta Revisión bibliográfica es describir la evidencia existente acerca del papel de los AR GLP-1 en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con Diabetes tipo 2. Para lo cual se obtuvo información a través de las bases de datos Cochrane library, PubMed y Biblioteca virtual en Salud (BVS), posterior a ello se hizo una valoración crítica de las investigaciones previas disponibles en bibliotecas virtuales mediante el método de GRADE. Los artículos seleccionados cumplieron con los criterios de inclusión. Los resultados obtenidos fueron que, el uso de los AR GLP-1 redujo significativamente el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) mediante la disminución de la inflamación, lesión endotelial, y estrés oxidativo. La semaglutida, liraglutida y exenatida redujeron los componentes del riesgo cardiovascular y mejoraron el control glucémico, además de la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca en el caso de las dos primeras. El principal efecto adverso fueron los trastornos gastrointestinales.

*Palabras claves del autor:* diabetes mellitus tipo 2, agonistas del receptor de GLP-1, enfermedades cardiovasculares, prevención y control



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

## Abstract

Type 2 Diabetes is a chronic and progressive disease that is directly associated with disability and death. It is a public health problem that, with less control, morbidity and mortality rates increase every year. Cardiovascular disease is the most prevalent chronic complication and accounts for up to half of the deaths in patients with type 2 Diabetes. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) are hypoglycemic drugs that have benefits in the prevention of cardiovascular disease; however, their use in diabetics remains limited. The objective of this literature review is to describe the existing evidence on the role of GLP-1 RAs in the reduction of cardiovascular events in patients with type 2 Diabetes. To this end, information was obtained through the Cochrane library, PubMed and Virtual Health Library (VHL) databases, after which a critical evaluation was made of previous research available in virtual libraries using the GRADE method. The selected articles met the inclusion criteria. The results obtained were that the use of GLP-1 RAs significantly reduced the risk of major adverse cardiovascular events (MACE) by decreasing inflammation, endothelial injury, and oxidative stress. Semaglutide, liraglutide, and exenatide reduced cardiovascular risk components and improved glycemic control, in addition to the rate of hospitalization for heart failure in the case of the first two. The main adverse effect was gastrointestinal disorders.

*Author Keywords:* type 2 diabetes mellitus, GLP-1 receptor agonists, cardiovascular disease, prevention and control



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.  
Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

## Índice de contenido

<b>Capítulo I</b> .....	10
1.1 Introducción .....	10
1.2 Planteamiento del problema de investigación .....	12
1.3 Justificación .....	14
<b>Capítulo II</b> .....	15
2.1 Fundamento teórico .....	15
<b>Capítulo III</b> .....	27
3.1 Objetivo general .....	27
3.2 Objetivos específicos .....	27
<b>Capítulo IV</b> .....	28
4. Diseño metodológico .....	28
4.1 Tipo de estudio .....	28
4.2 Área de estudio .....	28
4.3 Criterios de inclusión y exclusión .....	28
4.4 Métodos, técnicas e instrumentos .....	28
4.5 Procedimientos .....	30
4.6 Plan de tabulación y análisis .....	30
4.7 Aspectos bioéticos .....	30
4.8 Recursos .....	31
<b>Capítulo V</b> .....	32
5. Resultados .....	32
5.1 Resultados de búsqueda .....	32
5.2 Clasificación de artículos por el nivel de evidencia científica .....	32
5.3 Calidad metodológica de la evidencia obtenida .....	33
5.4 Resultados de los artículos seleccionados .....	37
<b>Capítulo VI</b> .....	49
6. Análisis y discusión .....	49
6.1 Uso de AR GLP-1 .....	49
6.2 Semaglutida .....	50
6.3 Dulaglutida .....	51
6.4 Liraglutida .....	52
6.5 Exenatida .....	52
6.6 Albiglutida .....	53
7. Conclusiones .....	53

8. Recomendaciones.....	54
9. Limitaciones .....	55
<b>Referencias</b> .....	56

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Diagrama de flujo de búsqueda y selección de artículos .....	32
<b>Figura 2.</b> Diagrama de flujo del nivel de evidencia de artículos seleccionados .....	33

### Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Síntomas y signos de la Diabetes .....	16
<b>Tabla 2.</b> Criterios diagnósticos de la Diabetes .....	16
<b>Tabla 3.</b> Categorías de riesgo cardiovascular en pacientes con Diabetes tipo 2.....	23
<b>Tabla 4.</b> Recursos humanos .....	31
<b>Tabla 5.</b> Recursos materiales .....	31
<b>Tabla 6.</b> Título de los artículos seleccionados, autor y tipo de estudio.....	33
<b>Tabla 7.</b> Calidad de evidencia de los estudios seleccionados GRADE .....	35
<b>Tabla 8.</b> Clasificación de los artículos seleccionados según el fármaco, participantes, método de recolección de datos, objetivos, resultados, conclusiones, autores y calidad de la evidencia.....	37
<b>Tabla 9.</b> Clasificación de los artículos seleccionados según el fármaco, MACE, y muerte por todas las causas .....	43
<b>Tabla 10.</b> Clasificación de los artículos según el fármaco del grupo de los AR GLP-1, efectos adversos y mecanismo de acción .....	46

### Dedicatoria

A mis padres, por todo el amor con el que me educaron y por enseñarme con su ejemplo, que para cumplir mis sueños debo trabajar y esforzarme todos los días; y a mi hermana por ser mi hogar lejos de casa.

A mi familia y amigos por apoyarme y ser el motor en mi proceso de formación.

Emily Dayana Aguilar Lojano

A mis padres; Juan José y Elizabeth, a mi hermano mayor; Diego, porque son luz en mi vida y me han apoyado en este sueño, desde un principio.

A mis amigos, porque han hecho de estos años, los mejores.

Los llevo siempre conmigo, en el corazón.

Doménica Michelle Verdezoto Mayorga



### Agradecimiento

A Dios, por siempre acompañarnos y permitirnos culminar esta etapa académica.

A nuestra directora de tesis Dra. Gabriela Jiménez, por su paciencia, y apoyo durante este proceso, ha sido guía fundamental para culminar con nuestro trabajo.

A nuestras familias y amigos, por su apoyo y cariño incondicional durante estos años de continuo aprendizaje.

Finalmente, agradecemos a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca y a quienes la conforman, por haber sido parte de nuestra formación personal y académica.

Emily y Doménica.

## Capítulo I

### 1.1 Introducción

La Diabetes tipo 2 es un desorden metabólico que se caracteriza por hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas. Es el resultado de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina. Esta enfermedad constituye un problema de salud pública debido al impacto social que tiene y a la gran población que se ve afectada, según la Federación Internacional de Diabetes (FID) la prevalencia en el 2019 fue de 463 millones de personas. La cifra anteriormente mencionada es alarmante, debido a que el 50% de personas que tienen Diabetes aún no han sido diagnosticadas, lo que supone un problema futuro por las complicaciones irreversibles que trae consigo esta enfermedad (1) (2).

El 90% de muertes prematuras relacionadas con la Diabetes ocurren en países de bajos y medianos ingresos, lo que se debe a factores como: un sistema de salud poco preparado, desconocimiento sobre la enfermedad, bajos recursos económicos para acceder al tratamiento, baja adherencia, y falta de concienciación sobre las complicaciones que se presentan a corto, mediano y largo plazo (1) (2).

Los factores relacionados con el desarrollo de Diabetes tipo 2, se clasifican en modificables y no modificables; dentro de los primeros se encuentran: estilo de vida, dieta, peso corporal, grado de actividad física, tabaquismo y consumo de alcohol; por otro lado, están los no modificables, como: sexo, edad y antecedentes familiares. El conocimiento de estos es la clave para su prevención y tratamiento (3).

Para hacer el diagnóstico de Diabetes, se debe cuantificar los valores de glucosa en el plasma venoso o capilar, ya sea con una muestra tomada en ayunas, 2 horas después de una carga oral de glucosa, con una muestra aleatoria, o mediante la medición de la hemoglobina glicosilada que es un método indirecto para conocer el estado glucémico del paciente en los últimos 3 meses, sin embargo, es inexacto en el caso de enfermedades hematológicas como anemia y hemoglobinopatías (4).

Para el manejo de la Diabetes tipo 2 es necesario asociar la terapia farmacológica y no farmacológica, ya que en conjunto se obtienen mejores resultados, puesto que además de interferir directamente en la producción y función de la insulina, se pueden modificar los factores de riesgo, obteniendo un mejor control glicémico y disminuyendo el desarrollo de complicaciones (3).

Teniendo en cuenta que se deben considerar varios factores para su abordaje, como niveles de glucosa, tiempo de evolución de la enfermedad y eficacia terapéutica, óptimo es personalizar el tratamiento y realizar el debido control y seguimiento, puesto que es una enfermedad crónica y progresiva su manejo es de por vida (3).

La Diabetes tipo 2 produce complicaciones tanto agudas como crónicas, a su vez, dentro del segundo grupo pueden clasificarse en micro y macro vasculares, las cuales tienen especial importancia por la alta morbilidad y mortalidad que causan y porque con un adecuado manejo puede prevenirse o retrasar su aparición.

A las complicaciones macrovasculares se les atribuye del 65 al 80% de fallecimientos en pacientes con Diabetes tipo 2, y dentro de este grupo, son las complicaciones cardiovasculares las más importantes debido a que representan la principal causa de muerte. La Diabetes incrementa 2 veces el riesgo de sufrir un evento cardiovascular, como el infarto agudo de miocardio y el desarrollo progresivo de insuficiencia cardíaca (5) (6).

El desarrollo y uso de nuevos grupos farmacológicos, ha generado más expectativas sobre mejorar la calidad de vida de los pacientes con Diabetes y retrasar la evolución de la enfermedad. Teniendo en cuenta que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en pacientes con Diabetes tipo 2, se han estudiado fármacos que tengan un efecto cardioprotector, como los AR GLP-1 (4).

Los AR GLP-1 son un grupo de fármacos pertenecientes al grupo de las incretinas que tienen una función insulino-trópica dependiente de glucosa, es decir, que pueden aumentar la secreción de insulina inducida por hiperglucemia, además, la supresión de la secreción de glucagón, desaceleración del vaciado gástrico y reducción en la ingesta de calorías con la consecuente pérdida de peso. Se ha demostrado que estos fármacos pueden reducir los eventos cardiovasculares, la muerte por enfermedades cardiovasculares y la hospitalización por insuficiencia cardíaca, así como también, retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes con alto riesgo o con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, por lo que se recomiendan como terapia de primera línea o después de la metformina para pacientes con Diabetes tipo 2 con Enfermedad cardiovascular aterosclerótica o con alto riesgo cardiovascular (7).

## 1.2 Planteamiento del problema de investigación

La Diabetes tipo 2, es una enfermedad crónica no transmisible de alta prevalencia en el Ecuador y en el Mundo. En el Ecuador según las cifras reportadas por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) 2017, la Diabetes tipo 2 es la segunda causa de muerte con 4906 defunciones anualmente, después de enfermedades isquémicas del corazón (8). La prevalencia de esta enfermedad es más alta en los países de bajos y medianos ingresos, al igual que la tasa de mortalidad que aumentó en un 13% (9). Según la OMS, del 50% al 70% de los casos de Diabetes tipo 2 en las Américas no están controlados y según la Federación Internacional de Diabetes, 1 de cada 10 personas viven con Diabetes a nivel mundial (10) (11).

Por otra parte, según la FID, las enfermedades cardiovasculares representan de un tercio a la mitad del total de muertes por causa de la Diabetes en el mundo, mientras que, según la Asociación Americana de Diabetes, en 2019, las enfermedades cardiovasculares fueron la principal causa de muerte en los pacientes con Diabetes (1) (2) (12).

Según cifras del 2020, el costo mundial estimado para el control de las complicaciones macrovasculares en pacientes con Diabetes tipo 2 es de aproximadamente 37,3 billones de dólares anualmente, lo cual la convierte en un problema de salud mundial con un impacto fuerte en la economía (5).

En Ecuador, los costos de la Diabetes son asumidos por el Estado mediante la atención médica y la entrega de medicamentos. Sin embargo, cuando existen dificultades para acceder a los servicios de salud pública o los recursos del Estado son insuficientes, dichos costos son afrontados por los pacientes y sus familias. La carga económica de la Diabetes para los pacientes, sus familias y el Estado es de aproximadamente el 60% del salario básico mensual unificado; lo cual genera que los pacientes mantengan tratamientos incompletos con consecuencias como problemas de salud más graves y costosos, muerte prematura y baja productividad (13).

Los datos emergentes sugieren que la Diabetes tipo 2 empeora el pronóstico de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER), e incluso resulta más deletérea para aquellos con IC con fracción de eyección preservada (ICFEP), en los que incrementa el riesgo de muerte y hospitalización. Así, se calcula que los pacientes con Diabetes tipo 2 tienen un 75% más de riesgo de mortalidad cardiovascular y de hospitalización por IC comparados con los que no tienen Diabetes. En el caso de pacientes mayores de 65 años con Diabetes tipo 2 con IC, el riesgo de mortalidad se incrementa 10 veces (14).

Diversos estudios que analizaron los AR GLP-1, aseguran que estos fármacos proporcionan una reducción significativa del riesgo de ECV independientemente de la reducción de la glucosa. En pacientes con Diabetes tipo 2 y antecedentes de enfermedad cardiovascular se

ha encontrado que disminuye el riesgo de un nuevo evento cardiovascular en un 15% con el uso de AR GLP-1, en comparación con el placebo (15).

Se ha demostrado que con el uso de los AR GLP-1, hay una reducción significativa y consistente de eventos aterotrombóticos, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida. En el estudio CORDIALLY, los AR GLP-1 se recomiendan como terapia de primera línea o después de la metformina para pacientes con enfermedad aterosclerótica o con alto riesgo cardiovascular. A pesar de la evidencia consistente del beneficio de estos fármacos, el número de pacientes que los reciben como parte de su tratamiento sigue siendo bajo (16) (17).

El reconocimiento del uso de los AR GLP-1 para la prevención de complicaciones cardiovasculares en pacientes con Diabetes tipo 2, permitirá generar cambios en el abordaje de este grupo de pacientes al implementar tempranamente la terapia y evitar la progresión a enfermedades cardiovasculares, reduciendo así las tasas de hospitalización en estos pacientes, lo que conlleva a una mejora en la calidad de vida.

Por todo lo expuesto anteriormente, surge la necesidad de realizar una revisión bibliográfica donde se pueda exponer el uso terapéutico y los beneficios de los AR GLP-1 en la prevención de enfermedades cardiovasculares en pacientes con Diabetes tipo 2, y se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la evidencia de los AR GLP-1 en la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con Diabetes tipo 2?

### 1.3 Justificación

En la presente Revisión bibliográfica, se prioriza el área catorce de investigación del Ministerio de Salud Pública en la que se establece a la Diabetes como una prioridad.

La Diabetes tipo 2 es una enfermedad crónica no transmisible y progresiva que presenta asociación directa con discapacidad y muerte, además de que constituye un problema de salud pública que, con menor control, las tasas de morbilidad y mortalidad aumentan cada vez más, lo que genera el incremento de los costos en salud para el Estado y para las familias. Por lo expuesto, es importante estudiar las formas de prevenir la temprana evolución y aparición de complicaciones en los pacientes con Diabetes tipo 2, tomando en cuenta tanto medidas no farmacológicas como farmacológicas (1) (2).

Considerando que, según la FID, las enfermedades cardiovasculares representan de un tercio a la mitad del total de muertes en pacientes con Diabetes tipo 2, y según la Asociación Americana de Diabetes, en 2019, la principal causa de muerte en los pacientes con Diabetes tipo 2 son las enfermedades cardiovasculares, resulta de interés conocer científicamente de qué forma y qué tratamientos podrían tener un efecto cardioprotector en este grupo de pacientes.

En el desarrollo de este trabajo, se hace hincapié en el grupo de fármacos AR GLP-1 que, de acuerdo a investigaciones previas, se ha demostrado que tienen la capacidad de reducir el riesgo cardiovascular y retrasar la evolución de enfermedades cardíacas de causa diabética, por lo que constituyen una buena opción terapéutica en el manejo de esta enfermedad (2).

Por lo antes expuesto, se justifica la realización de una revisión bibliográfica, en la que mediante el uso de bibliografía adecuada se pueda exponer los principales resultados del uso de los AR GLP-1 en la prevención de las complicaciones cardiovasculares y por tanto su influencia en la reducción de la mortalidad por esa causa.

## Capítulo II

### 2.1 Fundamento teórico

#### Diabetes tipo 2

- Definición

La Diabetes tipo 2 es un desorden metabólico que se caracteriza por hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas. Es una enfermedad ocasionada por defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina. Es el tipo de Diabetes más prevalente, que compone el 90% de todos los tipos de Diabetes (1) (4).

- Epidemiología

Según la FID en el 2019, el 9,3% de adultos entre 20 y 79 años tienen Diabetes, lo equivale a una cifra 463 millones de personas. El 50% de adultos que tienen Diabetes en la actualidad no son conscientes que padecen esta enfermedad, por lo que tendrán alto riesgo de sufrir complicaciones relacionadas. La FID calcula que 578 millones de adultos tendrán Diabetes para el año 2030, cifra que alcanzará los 700 millones para el 2045 si no se toman medidas. El 90% de muertes prematuras relacionadas con la Diabetes y el 87% de todas las muertes ocurren en los países de ingresos bajos y medianos. Esto sucede por los menores índices de diagnóstico y a las dificultades para acceder a la atención médica (2).

La creciente prevalencia de Diabetes en el mundo, está relacionada a la compleja interacción entre factores socioeconómicos, demográficos, ambientales y genéticos. El aumento continuo de casos se debe al incremento significativo de factores de riesgo como: niveles crecientes de obesidad, dietas poco saludables y la inactividad física (2).

El conocimiento de la epidemiología de la Diabetes permite tener una visión integral del desarrollo y los factores de riesgo de la enfermedad, mismos que son esenciales para comprender la evolución de la enfermedad, identificar grupos de riesgo, evitar complicaciones y el impacto socioeconómico que conlleva.

- Etiopatogenia

La Diabetes es una enfermedad compleja que resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales. Se produce por una combinación de la resistencia a la insulina y alteración de la función de las células beta del páncreas. En el primer caso, hace referencia a que las células del cuerpo no responden adecuadamente a la insulina, lo que lleva a un aumento de los niveles de glucosa en la sangre, mientras que, la disfunción de las células beta implica una producción insuficiente de insulina por parte del páncreas. Entre los mecanismos de destrucción de las células beta están, la predisposición y anomalías genéticas, procesos epigenéticos, autoinmunidad, inflamación y factores ambientales (4).

La obesidad y el estilo de vida poco saludable, que incluye la falta de actividad física y una dieta rica en grasas saturadas y azúcares, son factores importantes para el desarrollo de la resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta. La predisposición genética también desempeña un papel, debido a que ciertos genes están asociados con un mayor riesgo de Diabetes tipo 2.

- Clínica

Las manifestaciones clínicas pueden variar de una persona a otra, y algunos individuos incluso podrían no presentarlas en las etapas iniciales. No obstante, los siguientes signos y síntomas son comunes en las personas con Diabetes tipo 2 (4).

**Tabla 1.** Síntomas y signos de la Diabetes

Síntomas de la Diabetes	Signos de la Diabetes
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poliuria</li> <li>- Polidipsia</li> <li>- Polifagia</li> <li>- Fatiga</li> <li>- Alteraciones visuales</li> <li>- Cicatrización lenta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pérdida de peso inexplicada.</li> <li>- Signos de deterioro metabólico agudo (signos de deshidratación grave, respiración de Kussmaul, vómitos y alteración del estado de conciencia, entre otros).</li> <li>- Signos clínicos de complicaciones crónicas (arteriopatía coronaria, accidente cerebrovascular, nefropatía, pérdida de la visión y pie diabético).</li> <li>- Signos de infecciones oportunistas</li> </ul>

(4)

- Diagnóstico

El diagnóstico de la Diabetes tipo 2 se realiza a través de pruebas específicas que evalúan los niveles de glucosa en la sangre debido a que la clínica no es muy orientativa, pues, podría ser muy sutil o confundirse con otras afecciones. Estas pruebas se basan en los criterios establecidos por distintas organizaciones de salud, como la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) (4).

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos de la Diabetes

Medición	Valor límite diagnóstico	Observaciones
Glucosa en plasma venoso o capilar en ayunas (glucemia en ayunas)	$\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl)	La medición menos costosa de todas, pero puede ser difícil asegurar el estado de ayuno
Glucosa en plasma venoso 2 horas después de una carga oral de glucosa	$\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl)	De difícil realización y costosa, es difícil asegurar el estado de ayuno
Glucosa en plasma capilar** 2 horas después de una carga oral de glucosa	$\geq 12,2$ mmol/l (220 mg/dl)	De difícil realización y costosa, es difícil asegurar el estado de ayuno
Glucosa aleatoria en plasma (glucemia aleatoria)	$\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl)	Debe usarse solo en presencia de síntomas



HbA1c	6,5% (48 mmol/mol)	Es un método indirecto. Menor variabilidad en una misma persona que la glucemia. No es necesario estar en ayunas. Es considerablemente más costosa que las mediciones de glucemia. Puede ser inexacta en el caso de ciertas afecciones (hemoglobinopatías, insuficiencia renal, algunas anemias, trastornos con un recambio rápido de eritrocitos).
-------	--------------------	---

(4)

#### - Complicaciones

##### Complicaciones agudas

La Diabetes puede dar lugar a complicaciones agudas que aparecen repentinamente y requieren atención médica urgente. Estas generalmente son graves y ponen en peligro la vida. Entre ellas se incluyen: (2) (4)

Hipoglucemia: hace referencia a los niveles séricos de glucosa bajos, puede ocurrir cuando se sobredosifica la insulina o fármacos hipoglucemiantes, cuando se realiza ayunos prolongados o ejercicio intenso sin ingerir suficientes carbohidratos. Los síntomas incluyen mareos, confusión, sudoración, temblores, debilidad, ansiedad y, en casos graves, convulsiones o pérdida de conciencia (2) (4).

Hiperglucemia y cetoacidosis diabética: es el aumento excesivo de los niveles séricos de glucosa. Cuando no se controla da lugar a la cetoacidosis diabética (CAD). La CAD ocurre cuando el cuerpo no puede utilizar la glucosa como fuente de energía debido a la falta de insulina, y en su lugar, comienza a descomponer la grasa como fuente de energía, lo que produce cetonas como subproducto. Los síntomas de la hiperglucemia y la CAD incluyen sed excesiva, micción frecuente, fatiga, náuseas, vómitos, dolor abdominal, aliento con olor a frutas y dificultad para respirar (2) (4).

Síndrome hiperosmolar hiperglucémico no cetósico (SHHNC): es una complicación grave y potencialmente mortal asociada con la hiperglucemia extrema. Se caracteriza por deshidratación severa. Los síntomas incluyen sed extrema, micción frecuente, debilidad, confusión, visión borrosa, convulsiones y, en casos graves, coma (4).

Infecciones: en los pacientes con Diabetes tipo 2 el riesgo de desarrollar infecciones es alto, especialmente infecciones de la piel, del tracto urinario y de las vías respiratorias. Esto se debe a que se debilita el sistema inmunológico (4).

##### Complicaciones crónicas

#### • Complicaciones microvasculares

La Diabetes de larga duración con niveles de glucemia no controlados provocará daños irreversibles en varios órganos, principalmente los ojos, riñones y nervios periféricos, dando origen a las principales complicaciones, que son las siguientes: (2) (4).

Retinopatía diabética: se afectan los vasos sanguíneos de la retina. Puede causar visión borrosa, visión de puntos flotantes y, en casos graves, ceguera (2) (4).

Nefropatía diabética: se da por el daño a los vasos sanguíneos renales. Puede provocar insuficiencia renal y requerir diálisis o trasplante renal. La detección temprana y el control adecuado de la Diabetes ayuda a prevenir o retrasar la progresión de la nefropatía diabética.

Neuropatía diabética: afecta los nervios periféricos del cuerpo. Puede causar entumecimiento, parestesias, dolor, paresia en miembros superiores e inferiores. También puede afectar los nervios que controlan los órganos internos, lo que lleva a problemas de digestión, disfunción eréctil, e incontinencia urinaria (4).

- Complicaciones macrovasculares.

Las complicaciones macrovasculares, son el resultado del daño a los vasos sanguíneos de gran calibre del cuerpo, afectan principalmente el corazón, las arterias que irrigan el cerebro y las extremidades. Entre estas se incluyen:

Enfermedad cardiovascular: enfermedad coronaria, infarto de miocardio y enfermedad arterial periférica (EAP). La enfermedad aterosclerótica es la precursora en el desarrollo de estas patologías (2) (4).

Accidente cerebrovascular: debido a la aterosclerosis, en estos pacientes aumenta la formación de coágulos y trombos, que pueden llegar a la circulación cerebral y obstruir el flujo sanguíneo cerebral (2) (4).

Los pacientes con Diabetes tipo 2 y fibrilación auricular no valvular tienen mayor riesgo de presentar eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) entre los que se incluyen: muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus. Así como manifestar eventos adversos mayores de las extremidades (MALE) de la cual forman parte la amputación y los procedimientos de revascularización (18).

- Esquema de tratamiento sintetizado

La Diabetes tipo 2 es una enfermedad progresiva, cuyo manejo es individualizado y abarca medidas no farmacológicas y farmacológicas.

Tratamiento no farmacológico

Al ser una enfermedad relacionada directamente con el estilo de vida, el primer enfoque para el manejo eficaz de la Diabetes deben ser las intervenciones en el estilo de vida que permitan disminuir o eliminar aquellos factores de riesgo como dislipidemia, obesidad, tabaquismo y sedentarismo que contribuyen no solamente al progreso de la enfermedad, sino también al incremento del riesgo cardiovascular y con ello a la aparición de complicaciones de la enfermedad (4).

Se recomienda a los pacientes tener una alimentación saludable a fin de lograr o mantener un peso corporal normal y realizar actividad física regular.

- Dieta

El cambio de tipo de alimentación es un pilar básico en el tratamiento de pacientes con Diabetes. Los objetivos nutricionales son, lograr el peso adecuado, mejorar el perfil lipídico y mantener la presión arterial en valores normales. A razón de que aproximadamente el 80% de los pacientes con Diabetes tipo 2 tienen sobrepeso u obesidad, lo inicial será comenzar por una dieta hipocalórica. Por lo anterior mencionado, se conoce que la proporción de hidratos de carbono debe ser del 50%-60%, proteínas en un 15%, y menos del 30% en grasas. Los requerimientos de cada paciente se calcularán teniendo en cuenta las calorías basales y según la actividad física que se realice (19).

Incluir una mayor cantidad de grasas poliinsaturadas que saturadas en la dieta, se relaciona con disminución de la mortalidad a causa de cardiopatía isquémica. Las recomendaciones para la población de pacientes con Diabetes tipo 2 se recomienda disminuir la ingesta de grasas saturadas, ingesta de colesterol <300 mg al día, o <200 mg al día si el colesterol LDL es >100 mg/dl (4) (19).

Para mejorar la sensibilidad a la insulina en la población diabética, se recomienda sustituir ácidos grasos saturados por poliinsaturados, y así disminuir los niveles de LDL y con ello el riesgo de enfermedad aterosclerótica (4) (19).

- Ejercicio físico

El ejercicio físico ha demostrado ser eficaz para mejorar el control glucémico, con disminuciones de HbA1c, mejora de la respuesta a insulina y reducción de los niveles de triglicéridos. La realización de ejercicio físico aeróbico de forma continuada durante al menos 150 minutos a la semana de actividad moderada distribuida en 3 días, reduce el riesgo de enfermedad coronaria y cerebrovascular, tanto en mujeres, como en hombres. Una mejor condición física global, asociada a una mayor intensidad del ejercicio, disminuye el riesgo de muerte con independencia del grado de obesidad (4) (19) .

- Hábitos

Disminuir o erradicar el consumo de tabaco y alcohol. En pacientes que presentan concomitantemente Diabetes se recomienda limitar la ingesta de sal a menos de 6 g/día. Para personas con hipertensión arterial (4) (19).

### Tratamiento farmacológico

Los fármacos hipoglucemiantes han contribuido de gran forma a reducir la evolución de esta enfermedad y pueden clasificarse de acuerdo a su mecanismo de acción en diferentes grupos, tales como: secretagogos de insulina, sensibilizadores de insulina, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, inhibidores de DPP-4i y agonistas del receptor GLP-1 (20).

Para el tratamiento inicial de la Diabetes se utiliza como monoterapia la metformina, que es el fármaco inicial de elección, puesto que ha demostrado ser eficaz en la reducción de la glucemia/ HbA1c con disminuciones entre el 1%-2% de esta última. Así como también es el tratamiento de elección para pacientes con Diabetes tipo 2 con sobrepeso u obesidad (4) (19) (20).

Puede usarse una sulfonilurea de segunda generación, de preferencia la gliclazida como tratamiento inicial o de primera línea cuando esté contraindicada la metformina o no se la tolere. Sin embargo, este grupo puede causar aumento de peso e hipoglucemia. Es importante tener en cuenta que cuando no hay buenos resultados con la monoterapia, se deben asociar los diferentes grupos farmacológicos como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4i), un inhibidor del cotransportador-2 de sodio y glucosa (SGLT-2) o una tiazolidinodiona (TZD), no obstante, dichos fármacos son muy costosos y generalmente no hay buena adherencia al tratamiento por la limitación para acceder a los mismos (4) (19) (20). Otro grupo que se puede usar son las glinidas que estimulan al páncreas para que produzca más insulina. Su acción es más rápida que la de las sulfonilureas, pero la duración es más breve. Algunos ejemplos incluyen la repaglinida y la nateglinida. También están las tiazolidinedionas que hacen a los tejidos del cuerpo más sensibles a la insulina. En cuanto a los inhibidores de DPP-4i, estos ayudan a disminuir los niveles de glucosa, pero su efecto es moderado. En el caso de los SGLT2, estos alteran las funciones renales de filtrado de la sangre al bloquear el retorno de la glucosa al torrente sanguíneo, obteniendo como resultado que la glucosa se expulse en la orina; dichos medicamentos pueden disminuir el riesgo de tener un evento cardíaco y un accidente cerebrovascular en personas con un alto riesgo para estas afecciones.

Por otra parte, la terapia con insulina cobra importancia en etapas avanzadas de la enfermedad cuando los hipoglucemiantes orales no son capaces de mantener niveles de glucemia adecuados, su uso previene la aparición y evolución de las complicaciones (20). Se recomienda el uso de insulina cuando hay pérdida de peso, cetonuria intensa, síntomas cardinales de la Diabetes, o HbA1c >9% (20).

Para el tratamiento con insulina se puede usar: insulina basal, que tiene un efecto prolongado, se usan durante la noche o día; insulina prandial que tiene acción rápida o ultrarápida y se usan a la hora de la comida, o una mezcla de ambas.

Dentro de este estudio el grupo de hipoglicemiantes que toma mayor relevancia en este estudio, están los agonistas del receptor GLP-1, debido a que se ha demostrado que son capaces de reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con Diabetes tipo 2 y de esta forma reducir también la mortalidad por esta causa (21).

- Análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

El GLP-1 es una hormona secretada por las células L del íleon distal y el colon tras la ingesta de alimentos, es parte de la familia de las incretinas, su función radica en estimular la secreción pancreática de insulina y reducir la liberación de glucagón, con la consecuente reducción de la glucemia posprandial (22) (23) .

El GLP-1 circulante tiene una vida media menor de 2 minutos y se inactiva rápidamente por la ubicua enzima proteolítica dipeptidil peptidasa tipo 4 (DPP-4) y, por otras endo y aminopeptidasas. En las personas con Diabetes tipo 2 el efecto de las incretinas se encuentra reducido aproximadamente el 25%, por este motivo las terapias basadas en incretinas cobran especial importancia como los AR GLP-1 resistentes a la degradación enzimática, los cuales son fármacos que después de diferentes pruebas en pacientes con Diabetes tipo 2, demostraron tener acción insulínica, por lo que, pueden reducir la glucosa, debido a esto fueron aprobados en el 2005 para el tratamiento de la Diabetes tipo 2 (7) .

#### - Mecanismo de acción

Los diferentes mecanismos por los que los AR GLP-1 actúan son: acción insulínica dependiente de glucosa; supresión de la hipersecreción de glucagón, desaceleración del vaciamiento gástrico y la supresión de la producción hepática de glucosa con el incremento de la saciedad (7) .

A nivel del intestino son capaces de regular el transporte de nutrientes e intervenir en la barrera intestinal. En cuanto a sus efectos periféricos se incluye la regulación de la excreción urinaria de líquidos y electrolitos según la ingesta. También han demostrado efectos neuroprotectores, antiapoptóticos, y mejorar la función cognitiva y de memoria (7).

Hablando del sistema cardiovascular, los AR GLP-1, pueden inducir descensos modestos de la presión arterial, tienen un efecto vasodilatador, mejoran la rigidez arterial, función endotelial y previenen la formación de la placa aterosclerótica. Así mismo, pueden incrementar tanto la captación como el uso de glucosa, mejorando el metabolismo cardíaco y la función ventricular izquierda (24) (25).

Debido a todo lo mencionado anteriormente, los AR GLP-1 se recomiendan como terapia de primera línea o después de la metformina para pacientes con ECV aterosclerótica o con alto riesgo cardiovascular. Sin embargo, a pesar de que se ha demostrado que pueden reducir los eventos cardiovasculares, la muerte por enfermedades cardiovasculares y la hospitalización por insuficiencia cardíaca, así como retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes con alto riesgo o con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, su uso en la práctica clínica es aún limitada, lo cual podría atribuirse a la mayor edad de los pacientes, mayor número de comorbilidades y costos (24).

#### - Clasificación

Los AR GLP-1, se dividen en dos grupos según su origen: derivados de exendinas (exenatida, lixisenatida y efpeglenatida) y análogos del GLP-1 humano (liraglutida, albiglutida, dulaglutida, semaglutida) (24).

Y de acuerdo a su vida media se diferencian en: agentes de vida media corta (exenatida 2 veces al día y lixisenatida), que producen incrementos temporales de la glucosa en el plasma, activando al receptor, y reduciendo secundariamente la entrada de glucosa al duodeno, con gran efecto sobre la regulación de glicemia posprandial. Por otra parte, aquellos que generan la activación mantenida del receptor GLP-1, son los de vida media larga (liraglutida, exenatida semanal, semaglutida, dulaglutida, efpeglenatida y albiglutida), que permiten mayor disminución del peso, HbA1c y glicemia basal. Sin embargo, su acción sobre la glicemia posprandial es menor (24).

#### - Indicaciones

Los AR GLP-1 modifican una serie de factores de riesgo de complicaciones cardiovasculares, incluida la reducción del peso corporal, presión arterial sistólica más baja, concentraciones reducidas de colesterol LDL y triglicéridos en plasma y un control glucémico mejorado. Así, una reducción en la incidencia de eventos isquémicos podría ser la consecuencia de un perfil de riesgo más beneficioso bajo tratamiento con AR GLP-1 y, por lo tanto, se recomienda el uso de este grupo de hipoglicemiantes en personas con riesgo cardiovascular elevado (23).

#### - Efectos adversos

Son los trastornos gastrointestinales, entre ellos náusea, vómito y diarrea, las reacciones adversas más reportadas con el uso de AR GLP-1, mismos que son más prominentes al inicio del tratamiento o después de aumentar la dosis. Dado que estos síntomas pueden ocurrir en sujetos en ayunas, es probable que estén causados por interacciones directas con los receptores GLP-1 del SNC (23).

Para la mayoría de los pacientes, los episodios son breves, autolimitados y cesan espontáneamente, incluso con el tratamiento continuado. Lo que se recomienda para evitarlos es una exposición estandarizada y titulación ascendente (23).

#### Objetivos del control glucémico con el tratamiento

Se utiliza la HbA1c para el control glucémico. En la mayoría de pacientes con Diabetes tipo 2 se recomienda, tener una HbA1c de 7%. No obstante, cuando hay episodios frecuentes de hipoglucemia grave, complicaciones graves o esperanza de vida limitada, el objetivo de HbA1c podría ser < 8%. Mientras que, en aquellos pacientes que tienen mejor alimentación, realizan actividad física y se tratan con metformina, se debe alentar a tener HbA1c <7% (4) (20).

En los casos en los que no se cuenta con la HbA1c o hay dudas sobre su validez, un valor de glucemia en ayunas  $\leq 126$  mg/dl y una glucemia posprandial  $\leq 160$  mg/dl se convertirían en los objetivos para los pacientes (4) (20).

### Riesgo cardiovascular

El riesgo cardiovascular hace referencia a la probabilidad que tiene una persona de sufrir un evento cardiovascular a lo largo de su vida. Está determinado por algunos factores como hipertensión arterial, dislipidemias, consumo de tabaco, obesidad central, sedentarismo, herencia genética y Diabetes. Esta última cobra importancia en este estudio. Se debe tener en cuenta que todos los factores mencionados representan riesgo por sí mismos, no obstante, cuando están asociados, el riesgo es mayor (20).

**Tabla 3.** Categorías de riesgo cardiovascular en pacientes con Diabetes tipo 2

Riesgo muy alto	Pacientes con DM y ECV establecida o daño de un órgano diana (a) o 3 o más factores de riesgo mayores (b) o DM1 de inicio precoz y larga duración (> 20 años)
Riesgo alto	Pacientes con DM de duración 10 años sin daño de un órgano diana y con cualquier otro factor de riesgo adicional.
Riesgo moderado	Pacientes jóvenes (edad <35 años en DM1 y <50 años en DM2) con una duración de la DM <10 años sin otros factores de riesgo.

a. Proteinuria, disfunción renal definida como TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hipertrofia del ventrículo izquierdo o retinopatía.

b. Edad, hipertensión, dislipemia, tabaquismo, obesidad.

(12)

### Evaluación del daño cardiovascular

En pacientes con Diabetes, el hallazgo de microalbuminuria (30-299 mg/día) predice la aparición de disfunción renal y justifica intervenciones de nefroprotección, lo cual disminuye la morbilidad de los pacientes, por lo que su medición está recomendada (4) (5).

Realizar un electrocardiograma en reposo permite detectar infarto de miocardio silente en el 4% de los pacientes con DM, lo que se asocia con un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares. El aumento de la frecuencia cardíaca en reposo se asocia con riesgo de eventos cardiovasculares. No obstante, los pacientes que presentan disfunción diastólica o sistólica, o tienen hipertrofia del ventrículo izquierdo, tienen peor pronóstico (5).

En estudios de resonancia magnética cardíaca se encontró que los pacientes con DM sin enfermedad coronaria, tienen fibrosis miocárdica difusa como mecanismo de disfunción diastólica y sistólica.



Los pacientes con DM tienen mayor prevalencia de calcificación coronaria. La tomografía computarizada (TC) puede estimar de forma no invasiva la carga aterosclerótica, mejorando la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes asintomáticos (5).

La presencia de placas carotídeas o femorales detectadas por ecografía se asocia con aumento de los eventos cardiovasculares, por lo que se debe considerar su diagnóstico como modificador de riesgo en pacientes asintomáticos. En casos seleccionados, es posible usar técnicas como la gammagrafía de perfusión miocárdica o la angiografía coronaria por TC, que identifica las placas de ateroma que causan estenosis coronaria significativa (5).

#### Relación entre Diabetes y riesgo cardiovascular

Las personas con Diabetes tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, debido a varios factores como los siguientes:

- a) Resistencia a la insulina (5).
- b) Niveles altos de glucosa en la sangre: la hiperglucemia crónica provoca inflamación, daño a los vasos sanguíneos, disfunción endotelial y acelera la formación de placas de ateroma en las arterias (5).
- c) Dislipidemia: generalmente las personas con Diabetes presentan desequilibrios en los niveles de lípidos en la sangre, como niveles elevados de triglicéridos y bajos de colesterol HDL, lo que contribuye a la aterosclerosis (5).
- d) Hipertensión arterial: es un factor de riesgo importante para enfermedades cardiovasculares. La coexistencia de estas entidades favorece la aparición de enfermedades micro y macrovasculares más precoz y severa (5).
- e) Inflamación y estrés oxidativo: en los pacientes con Diabetes tipo 2 se desencadena una respuesta inflamatoria crónica en el cuerpo y aumenta el estrés oxidativo, que a su vez contribuye al desarrollo y progresión de enfermedades cardiovasculares (5).

#### Tipos de complicaciones cardiovasculares en el paciente diabético

Los estados de hiperglucemia se relacionan con disfunción vasomotora endotelial, anomalías en el metabolismo lipídico, inflamación sistémica y estado protrombótico. Solo el hecho de presentar una alteración de la glucosa en ayunas se asocia a un peor pronóstico cardiovascular (4).

Los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares son: duración de la Diabetes, antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares, sobrepeso y obesidad, enfermedad renal crónica, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, un episodio previo de enfermedad cardiovascular (4).



La guía ALAD recomienda que toda persona con Diabetes debe intentar alcanzar y mantener las metas adecuadas de peso corporal, de HbA1c, presión arterial, lípidos plasmáticos y no fumar (1).

Según la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), las enfermedades cardiovasculares más frecuentes asociadas a la Diabetes son: enfermedad coronaria, síndrome coronario agudo e insuficiencia cardíaca (12).

#### Diabetes y Enfermedad coronaria

Aproximadamente 70% de los pacientes con enfermedad coronaria tiene DM de detección reciente o intolerancia a la glucosa, mientras que sólo 20%-30% tiene DM ya conocida al momento del diagnóstico de la enfermedad coronaria (5).

Según la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), la semivida larga de los agonistas de GLP-1 puede contribuir a los beneficios cardiovasculares como disminuir cifras de presión arterial sistólica, pérdida de peso y aterosclerosis (12).

Del grupo de fármacos agonistas de GLP-1, la ESC, recomienda la liraglutida, semaglutida o la dulaglutida para reducir eventos cardiovasculares en pacientes con Diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular con riesgo alto o muy alto, mientras que, para reducir el riesgo de muerte se recomienda el uso de liraglutida (12).

#### Síndrome coronario agudo

El síndrome coronario agudo, abarca un espectro clínico bastante amplio; que incluye desde el paro cardíaco, inestabilidad eléctrica o hemodinámica con shock cardiogénico, además de la insuficiencia mitral grave, y pacientes con dolor torácico que desaparece hasta llegar al hospital. La Diabetes tipo 2 y la prediabetes son comunes en pacientes con SCA y enfermedad coronaria (EC) y se asocian con un pronóstico desfavorable (1) (12).

De los pacientes que presentan el primer evento coronario agudo, el 25% son diagnosticados de Diabetes tipo 2. El diagnóstico es un reto debido a la alta frecuencia de hiperglucemia por estrés. Para el correcto diagnóstico se deberá solicitar la hemoglobina glicosilada o una prueba de sobrecarga oral de glucosa antes del alta. El valor de la HbA1c, es muy orientativo y se relaciona directamente con la mortalidad en los pacientes con síndrome coronario agudo (5).

#### Insuficiencia cardíaca (IC)

En ensayos clínicos en pacientes con Diabetes tipo 2 la prevalencia de IC oscila entre el 10-30%. Se ha estudiado que existe una interrelación entre la Diabetes y la IC, de tal manera que la primera influye en la segunda, y viceversa. La IC conlleva la activación de dos sistemas neurohormonales, el sistema de renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático. El primero aumenta la retención de sodio y agua, y el segundo produce la activación de la lipólisis, lipogénesis y gluconeogénesis hepática, contribuyendo a la resistencia a la insulina y, por tanto, a la Diabetes (1) (14).

Los pacientes con prediabetes y Diabetes presentan un riesgo más alto de padecer insuficiencia cardiaca (IC). Específicamente, los pacientes con Diabetes tipo 2 tienen mayor riesgo de IC con fracción de eyección reducida (IC-FEr) o conservada (IC-FEc). La coexistencia de Diabetes tipo 2 e IC, incrementa el riesgo de hospitalización por IC y muerte cardiovascular (12).

Las principales causas de IC en pacientes con DM son la EC, la ERC, la hipertensión y los efectos directos de la insulinoresistencia/ hiperglucemia en el miocardio. La EC es comúnmente acelerada, grave, difusa y silente, y aumenta el riesgo de IM y de insuficiencia isquémica miocárdica (1) (12).

Con el tiempo se han desarrollado varios cuestionarios para valorar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con ICC. De todos ellos, el Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) es el más reciente y el único que, además de valorar las dimensiones clásicas (física, síntomas, social), incorpora una valoración de los cambios en los síntomas y del nivel de autocuidado de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (26).

## Capítulo III

### 3.1 Objetivo general

Describir la evidencia existente acerca del papel de los análogos del receptor GLP-1 en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con Diabetes tipo 2.

### 3.2 Objetivos específicos

- Seleccionar la bibliografía científica sobre el uso de los análogos del receptor GLP-1 en la prevención de complicaciones cardiovasculares en pacientes con Diabetes tipo 2.
- Sintetizar la bibliografía científica seleccionada previamente.
- Describir la reducción de riesgo cardiovascular con el uso de los análogos del receptor GLP-1.

## Capítulo IV

### 4. Diseño metodológico

#### 4.1 Tipo de estudio

El presente trabajo es un estudio descriptivo de tipo narrativo. Es la búsqueda de investigaciones previas sobre un tema seleccionado, para conocer la información científica disponible y elaborar una valoración crítica final.

#### 4.2 Área de estudio

En la ciudad de Santa Ana de los 4 ríos de Cuenca de la provincia del Azuay de la República del Ecuador se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Cochrane Library, PubMed y BVS, se incluyeron las bases de datos de donde se obtuvieron los mejores resultados.

#### 4.3 Criterios de inclusión y exclusión

##### 4.3.1 Criterios de Inclusión

- Tipo de publicación: estudios primarios (ensayo clínico, ensayo clínico aleatorizado, ensayo clínico controlado aleatorizado, ensayo clínico Fase I, II, III, IV, ensayo clínico controlado, estudio observacional).
- Fuentes documentales: Cochrane library, PubMed, BVS.
- Periodo: enero 2018- diciembre 2022
- Idioma de las publicaciones: inglés y español
- Nivel de evidencia: A, B.
- Palabras claves: Diabetes mellitus tipo 2, análogos del receptor de GLP-1, enfermedades cardiovasculares, prevención y control.

##### 4.3.2 Criterios de Exclusión

- Estudios que incluyan a los análogos del receptor GLP-1 asociados a otros fármacos.
- Estudios realizados en animales
- Estudios en otros idiomas
- Estudios con nivel de evidencia C e inferiores
- Estudios publicados previos a 2018

#### 4.4 Métodos, técnicas e instrumentos

##### 4.4.1 Método

Se ejecutó una revisión estructurada de artículos científicos publicados en las bases Cochrane Library, PubMed y BVS.

##### 4.4.2 Técnicas

La búsqueda, identificación y selección se realizó mediante el siguiente procedimiento:

#### 4.4.2.1 Identificación de artículos potenciales

Se eligió la mayor cantidad de artículos científicos publicados en los idiomas inglés y español, presentes en las bases COCHRANE LIBRARY, PUBMED y BVS con la finalidad de reducir el sesgo y error aleatorio. Estas bases se tomaron en cuenta, debido a su gran cantidad y variedad de publicaciones en el área de la salud. La búsqueda se hizo mediante el empleo de los términos MeSH: Diabetes mellitus tipo 2, agonistas del receptor de GLP-1, enfermedades cardiovasculares, prevención y control y la creación de las siguientes ecuaciones de búsqueda:

Cochrane Library:

- #1: [Glucagon-Like Peptide- 1 Receptor] explode all trees
- #2: [Diabetes Mellitus] explode all trees
- #3: [Cardiovascular Diseases] explode all trees
- #4: #1 AND #2 AND #3

PubMed:

- (("Glucagon-Like Peptide-1 Receptor"[Mesh]) AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) AND "Cardiovascular Diseases/prevention and control"[Mesh]

BVS:

- (diabetes mellitus tipo 2) AND (glp1 receptor analogs) AND (cardiovascular disease)

#### 4.4.2.2 Selección de artículos potenciales

Para la selección de los artículos potenciales se empleó una matriz en Excel donde después de leer cada artículo se analizó si cumplían o no con los criterios de inclusión y/o exclusión. Posterior a ello, se realizó la matriz GRADE, en la que se detalla el tipo de estudio, la calidad inicial del mismo, los factores que disminuyen la calidad de evidencia y aquellos que la aumentan, para finalmente dar un nivel de evidencia post análisis.

#### 4.4.2.3 Extracción de datos de los artículos seleccionados

Para la extracción de la información de los artículos seleccionados se emplea una matriz en Excel, en la que se incluye información sobre el tema de estudio, los resultados y la calidad metodológica de los mismos, evaluada mediante el método GRADE.

#### 4.4.2.4 Análisis y presentación de los resultados

Los resultados de este trabajo se presentan mediante tablas y resumen de la información obtenida. Para la interpretación de los resultados, se realizó una discusión y se analizó la veracidad de la información obtenida.

#### 4.4.3 Instrumento

Los artículos seleccionados se registraron en bases de datos elaboradas en Microsoft Excel. Para el control de calidad se verificó si los artículos son de evidencia científica A o B.

#### 4.5 Procedimientos

##### 4.5.1 Autorización

Debido a que este estudio es una revisión bibliográfica de artículos científicos de fuentes primarias, no se requirió de autorización específica de los autores, ya que se trata de una revisión y evaluación de resultados de investigación de acceso público.

##### 4.5.2 Capacitación

La capacitación acerca de realizar una revisión bibliográfica junto con el uso de las bases de datos, determinación de términos MeSH y ecuación de búsqueda para el desarrollo de esta revisión bibliográfica estuvo a cargo de la Dra. Gabriela Jiménez Encalada, directora del presente proyecto de investigación.

##### 4.5.3 Supervisión

Este estudio fue supervisado por la Dra. Gabriela Jiménez Encalada, directora del presente proyecto de investigación

##### 4.5.4 Proceso

- Se recolectó la información por las estudiantes utilizando instrumentos como computadoras, internet, Excel y Word.
- Se supervisaron los resultados por parte de la directora.
- Se analizaron los artículos seleccionados.
- Se realizó un informe final en Word y una presentación en Power Point para la sustentación.

#### 4.6 Plan de tabulación y análisis

Para la tabulación de los datos se utilizó Microsoft Word y Microsoft Excel. La información se presenta en tablas y gráficos.

#### 4.7 Aspectos bioéticos

Este modelo de revisión bibliográfica tuvo en cuenta los aspectos éticos principales y necesarios como: validez científica porque está dirigida a generar conocimiento confiable.

Se siguió un proceso metodológico de investigación y selección de artículos asegurando que los datos y resultados obtenidos son confiables. Partiendo de la selección de los estudios

por los criterios de inclusión y exclusión, además de la evaluación GRADE. También se mantuvo una proporción a favor de riesgo-beneficio, sin atentar contra los principios de no maleficencia y beneficencia.

Por tratarse de una revisión bibliográfica, en la cual no se involucra la participación de seres humanos, no se requirió de la aprobación por parte de un Comité de Bioética. No declaramos conflictos de interés.

#### 4.8 Recursos

##### 4.8.1 Recursos humanos

**Tabla 4.** Recursos humanos

Recursos humanos		
Estudiantes de la carrera de Medicina	Emily Dayana Aguilar Lojano	Autoras de la tesis, responsables de la recolección y análisis de datos y del informe final.
	Doménica Michelle Verdezoto Mayorga	
Directora de tesis	Dra. Gabriela Jiménez	Responsable del acompañamiento y asesoramiento durante la investigación.

Elaborado por: Emily Aguilar y Doménica Verdezoto

##### 4.8.2 Recursos materiales

**Tabla 5.** Recursos materiales

Recursos materiales		
Materiales	Cantidad	Costo
Artículos pagados	2	100\$
Internet (meses)	6°	270\$
Hojas A4 (resma)	1	4\$
TOTAL		374\$

Elaborado por: Emily Aguilar y Doménica Verdezoto

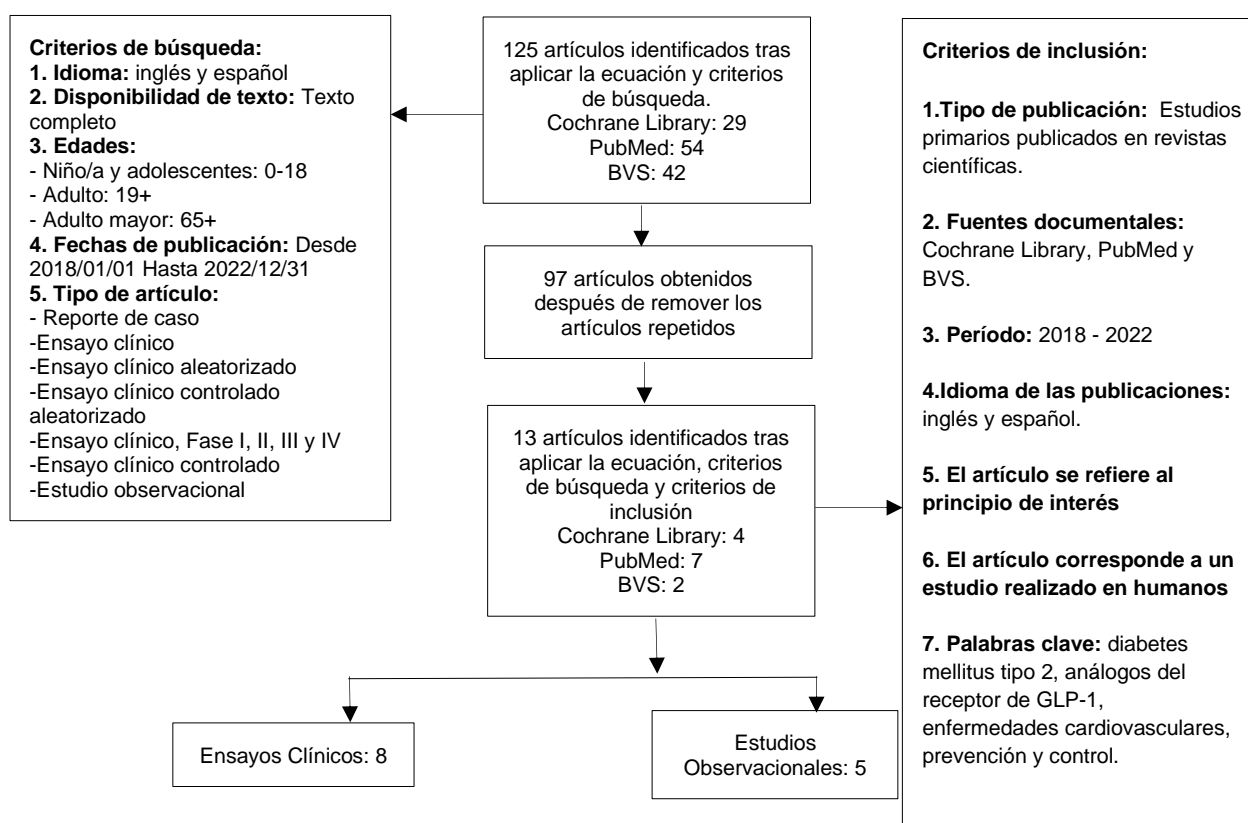
## Capítulo V

### 5. Resultados

#### 5.1 Resultados de búsqueda

La búsqueda bibliográfica en Cochrane Library, PubMed y BVS proporcionó 125 artículos, utilizando las ecuaciones de búsqueda en la que se incluyeron las palabras clave. De estos, se excluyeron 28 por estar repetidos, quedando 97. Al realizar una matriz en Excel donde se analizó cada estudio para saber si cumplía o no con los criterios de inclusión y exclusión, se descartaron 85 artículos que no cumplían. De los 13 estudios restantes se obtuvo el texto completo y fueron utilizados para esta revisión, 8 de ellos corresponden a ensayos clínicos y 5 a estudios observacionales.

**Figura 1.** Diagrama de flujo de búsqueda y selección de artículos

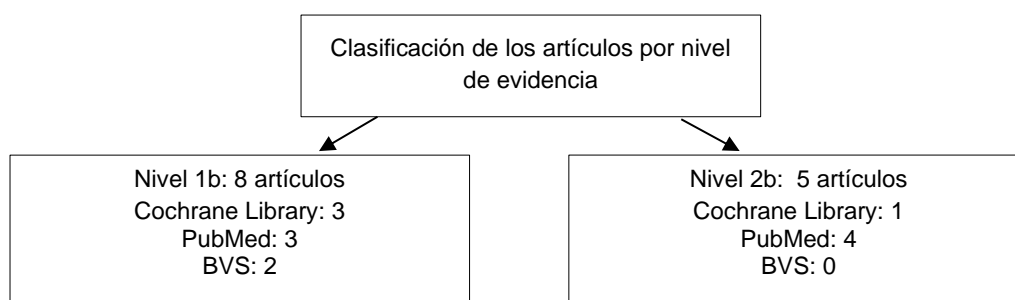


Elaborado por: Emily Aguilar y Doménica Verdezoto

#### 5.2 Clasificación de artículos por el nivel de evidencia científica

El siguiente gráfico resume el nivel de evidencia de los artículos seleccionados en base a la cantidad encontrada en cada uno de los buscadores bibliográficos.



**Figura 2.** Diagrama de flujo del nivel de evidencia de artículos seleccionados

Elaborado por: Emily Aguilar y Doménica Verdezoto

### 5.3 Calidad metodológica de la evidencia obtenida

En la tabla 6 se detalla el orden de los artículos, título, autores y tipo de estudio de los artículos seleccionados, mientras que, en la tabla 7 se exponen los hallazgos obtenidos de cada artículo haciendo el análisis GRADE con el objetivo de determinar la calidad metodológica de la evidencia obtenida. Se realizaron dos tablas con la finalidad objetivo de mejorar la presentación de la información.

**Tabla 6.** Título de los artículos seleccionados, autor y tipo de estudio

Artículo	Título	Autor (es)	Tipo de estudio
1	Seguridad cardiovascular comparativa de los agonistas del receptor GLP-1 frente a otros agentes reductores de glucosa en pacientes del mundo real con Diabetes tipo 2: un estudio de cohorte basado en la población a nivel nacional	Yang et al (27)	Estudio comparativo y observacional
2	Resultados cardiovasculares después de iniciar un agonista del receptor GLP-1 o insulina basal para el tratamiento de rutina de la Diabetes tipo 2: un estudio retrospectivo de toda la región	Longato et al (28)	Estudio comparativo, observacional
3	Eventos adversos cardiovasculares y de las extremidades mayores en pacientes con Diabetes tratados con agonistas del receptor de GLP-1 frente a inhibidores de la DPP-4	Lin et al (29)	Estudio de Cohorte, observacional
4	Semaglutida oral y resultados cardiovasculares en pacientes con Diabetes tipo 2	Husain et al (30)	Ensayo clínico III
5	Eficacia y seguridad de semaglutida para el tratamiento de pacientes obesos con Diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca crónica en la práctica clínica real	Pérez et al (31)	Estudio observacional
6	Resultados cardiorrenales y otros relacionados con la Diabetes con inhibidores de SGLT-2 en comparación con agonistas del receptor de GLP-1 en Diabetes tipo 2: estudio observacional a nivel nacional	Lugner et al (32)	Estudio comparativo observacional
7	Dulaglutida y resultados cardiovasculares en Diabetes tipo 2 (REWIND): un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	Gerstein et al (33)	Ensayo controlado aleatorizado
8	El impacto del agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón liraglutida sobre los péptidos natriuréticos en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida con y sin Diabetes tipo 2	Nielsen et al (34)	Ensayo controlado aleatorizado

9	Efecto de la liraglutida sobre la inflamación arterial evaluada como captación de [18F]FDG en pacientes con Diabetes tipo 2: un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Ripa et al (35)	Ensayo controlado aleatorizado
10	Efectos del tratamiento de 6 meses con liraglutida, análogo del péptido 1 similar al glucagón, sobre la rigidez arterial, la deformación miocárdica del ventrículo izquierdo y el estrés oxidativo en sujetos con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2	Lambadiari et al (36)	Ensayo controlado aleatorizado
11	Resultados clínicos en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad arterial periférica: resultados del ensayo EXSCEL	Badjatiya et al (37)	Ensayo controlado aleatorizado
12	El efecto de la exenatida una vez por semana sobre la aterosclerosis carotídea en personas con Diabetes tipo 2: un estudio aleatorizado controlado con placebo de 18 meses de duración	Koska et al (38)	Ensayo controlado aleatorizado
13	Albiglutida y resultados cardiovasculares en pacientes con Diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular (Harmony Outcomes): un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	Hernandez et al (39)	Ensayo clínico controlado

Elaborado por: Emily Aguilar y Doménica Verdezoto

**Tabla 7.** Calidad de evidencia de los estudios seleccionados GRADE

Artículo	Calidad inicial	Factores que disminuyen la calidad de la evidencia					Factores que aumentan la calidad de la evidencia			Calidad de la evidencia GRADE
		Limitaciones del estudio	Inconsistencia de resultados	Indirectividad de la evidencia	Imprecisión	Sesgos de publicación	Magnitud del efecto	Gradiente dosis-respuesta	Efecto de factores confusores	
1	Baja	Sesgo residual atribuible a factores de confusión no medidos	No hay inconsistencia	No hay indirectividad de la evidencia	No hay imprecisión	No hay sesgos	3195 usuarios	No hubo	Sí hay factores confusores no medidos	Baja
2	Baja	Sesgo de emparejamiento de los grupos.	No hay inconsistencia	Hay heterogeneidad de los grupos con respecto a la edad, años de evolución de la Diabetes y comorbilidades	No hay imprecisión	Hubo falta de variables clínicas relevantes para el estudio como los niveles de HbA1c, IMC, y presión arterial, por falta de datos disponibles.	8126 usuarios: 2 cohortes de 4063 pacientes cada una	No hubo	Hay factores de confusión	Baja
3	Baja	No hay limitaciones	No hay inconsistencia de los resultados	No hay indirectividad de la evidencia	No existe imprecisión	Hubo falta de variables clínicas relevantes para el estudio	17 840 usuarios: a 4460 personas se les administró AR GLP-1 y a 13 380 personas se les administró DPP4i	No hubo	Hay factores confusores no explorados	Muy baja
4	Alta	No hay limitaciones	No hay inconsistencia	No hay indirectividad de la evidencia	No hay imprecisión	No hay sesgos	3183 personas: a 1591 personas se les administró semaglutida, y a 1592 placebo	No hubo	No hay factores confusores	Alta
5	Baja	No hay limitaciones	No hay inconsistencia	No hay indirectividad de la evidencia	No hay imprecisión	No hay sesgos	136 usuarios	No hubo	No hay factores confusores	Baja

6	Baja	No limitaciones hay	No hay inconsistencia	El tiempo de seguimiento fue diferente en cada grupo. Además, éste puede influir en los resultados, ya que los SGLT2 tienen un efecto más rápido que los AR GLP-1	No hay imprecisión	No hay sesgos	21745 usuarios: 9648 participantes que comenzaron con AR GLP-1 y 12097 que comenzaron con SGLT-2i	No hubo	No hay factores confusores	Muy baja
7	Alta	No limitaciones hay	No hay inconsistencia	No hay indirectividad	No existe imprecisión	Hubo falta de variables clínicas relevantes para el estudio	9901 personas: a 4949 se les administró dulaglutida y 4952 a placebo. Al inicio del estudio, a 8037 de los participantes se les recetó metformina y 1864 no recibieron tratamiento con metformina	No hubo	No hay factores confusores	Alta
8	Alta	No limitaciones hay	No hay inconsistencia de los resultados	Heterogeneidad en el estado clínico de los pacientes, el 30% tienen DT2 y el 70% no	No existe imprecisión	No existe sesgo de publicación	231 personas: a 215 se les administró liraglutida y a 216 placebo	No hubo	No se analizan factores confusores	Alta
9	Alta	Sólo el 97% de personas completó el ensayo	No hay inconsistencia de los resultados	No hay indirectividad de la evidencia	No existe imprecisión	No existe sesgo de publicación	102 personas: a 51 se les asignó liraglutida y a 51 placebo. Solo 99 personas completaron el ensayo.	No hubo	No se analizan factores confusores	Alta
10	Alta	No limitaciones hay	No hay inconsistencia de los resultados	No hay indirectividad de la evidencia	No existe imprecisión	No existe sesgo de publicación	60 personas: a 30 se le administró liraglutida y a 30 metformina	No hubo	No se analizan factores confusores	Alta

11	Alta	No limitaciones hay	No hay inconsistencia	No hay indirectividad de la evidencia	No existe imprecisión	No hay sesgos	14 572 personas	No hubo	No hay factores confusores	Moderada
12	Alta	Tasa de interrupción del 80%	No hay inconsistencia	No hay indirectividad de la evidencia	No existe imprecisión	No hay sesgos	163 personas: a 109 se les asignó exenatida y a 54 placebo.	No hubo	No hay factores confusores	Moderada
13	Alta	No limitaciones hay	No hay inconsistencia de los resultados	No hay indirectividad de la evidencia	No existe imprecisión	No hay sesgos	9463 personas: a 4731 se les asignó albiglutida, y 4732 se les asignó placebo.	No hubo	No hay factores confusores	Alta

Elaborado por: Emily Aguilar y Doménica Verdezoto

#### 5.4 Resultados de los artículos seleccionados

La tabla 8 muestra los resultados según el fármaco, número de participantes en los estudios revisados, método de recolección de datos, los objetivos, así como también un resumen de los resultados, conclusiones, autores y calidad de la evidencia.

**Tabla 8.** Clasificación de los artículos seleccionados según el fármaco, participantes, método de recolección de datos, objetivos, resultados, conclusiones, autores y calidad de la evidencia

Artículo	Fármaco	Participantes	Método de recolección de datos	Objetivos del estudio	Resultados del estudio	Conclusiones	Autores	Calidad de la evidencia
1	AR GLP-1	3195 usuarios	De la base de datos de investigación de seguros de salud nacional de Taiwán en 2003-2014.	Investigar la seguridad cardiovascular comparativa de los AR GLP-1 en comparación con los DPP-4i, la SU y la insulina en una población real con Diabetes tipo 2.	El uso de los AR GLP-1 se asoció con menor riesgo de eventos cardiovasculares compuestos. La tasa de AR GLP-1 frente al uso de DPP-4i, SU e insulina fueron 34,25 frente a 46,20, 31,10 frente a 40,24 y 43,31 frente a 65,88 por 1000 personas. años, respectivamente	La evidencia de que los AR GLP-1 presentan seguridad cardiovascular en comparación con los DPP-4i, SU, e insulina es alta.	Yang et al	Baja
2	AR GLP-1	8126 usuarios: 2 cohortes	Del depósito de datos administrativos de la región de Veneto (Italia).	Comparar los resultados cardiovasculares de	Se registraron 532 pacientes con riesgo MACE, de los cuales, 199 fueron del grupo que recibió AR GLP-1, mientras	Los pacientes con Diabetes tipo 2 que iniciaron su tratamiento	Longato et al	Baja

		de 4063 pacientes cada una	El emparejamiento se realizó por puntuación de propensión.	pacientes con Diabetes tipo 2 que iniciaron con AR GLP-1 o insulina basal bajo atención de rutina.	que 333 fueron del grupo de insulina basal. La diferencia fue significativa.	con AR GLP-1, obtuvieron mejores resultados cardiovasculares que los que iniciaron con insulina basal, en el mismo sistema de atención médica. Se respalda el uso de los AR GLP-1, como primer régimen inyectable para el tratamiento de la Diabetes tipo 2.		
3	AR GLP-1	17 840 usuarios: a 4460 personas se les administró AR GLP-1 y a 13 380 personas se les administró DPP-4i	De la base de datos del Seguro Nacional de Salud de Taiwán entre el 1 de mayo de 2011 y el 31 de diciembre de 2017	Reconocer la seguridad y la eficacia de los AR GLP-1 y de los DPP-4i en los principales eventos adversos cardiovasculares.	La incidencia de los resultados MALE fue significativamente menor ( $p=0,030$ ) en los pacientes tratados con AR GLP-1 en comparación con los tratados con DPP-4i con 2,59 frente a 4,22 por 1000 años-persona respectivamente El riesgo de amputación fue significativamente menor ( $p=0,046$ ), de 1,29 para AR GLP-1 frente a 2,4 para eventos de DPP-4i por 1000 pacientes año. principalmente debido a tasas más bajas de amputación.	El uso de los AR GLP-1 se asoció a la reducción de las tasas de MALE y amputación de extremidades inferiores. A su vez, también disminuyó el riesgo MACE y las muertes por cualquier causa.	Lin et al	Muy Baja
4	Semaglutida	3183 personas: a 1591 personas se les administró semaglutida, y a 1592 placebo	Mediante la recolección de los niveles de HbA1c, peso corporal, niveles de LDL, y PAS. Se hicieron citas de seguimiento cada 6 o 7 semanas presencial o por teléfono.	Evaluar los resultados cardiovasculares de la semaglutida oral una vez al día.	Reducción significativa de HbA1c con semaglutida de 1% en comparación con placebo que fue de 0.3% Reducción significativa de peso con semaglutida de 4,2% en comparación con placebo que fue de 0,8%	El perfil de riesgo cardiovascular de la semaglutida oral no fue inferior al del placebo.	Husain et al	Alta

5	Semaglutida	136 usuarios	Mediante la revisión de registros médicos electrónicos de cada paciente.	Evaluar la seguridad y la eficacia clínica y glucémica de semaglutida una vez por semana en pacientes obesos con Diabetes tipo 2 e IC crónica durante 12 meses de seguimiento.	El uso de la semaglutida en pacientes con Diabetes tipo 2 y con IC crónica fue beneficioso de forma significativa en mejorar la puntuación de síntomas del KCCQ de 59 a 79,9 puntos ( $p < 0,01$ ), disminución de la clase funcional NYHA III de 40,4% a 16,2%, NT-pro-BNP desciende de $969,5 \pm 653,5$ a $577,4 \pm 322,1$ pg/mL, glucosa en sangre de $154,9 \pm 50,0$ a $117,0 \pm 33,2$ mg/dL, HbA1c $8,1 \pm 1,4$ a $6,7 \pm 1,0$ , la proporción de pacientes con HbA1c $< 7\%$ aumentó del 16,2 % al inicio al 64,5 % a los 12 meses. Reducción significativa del peso corporal (12,7kg), y del IMC ( $7,1 \text{ kg/m}^2$ ) con una disminución del 50,8% de pacientes con obesidad. Además, se redujo el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca de 38,2% a 27,4%, y de hospitalizaciones por cualquier otra causa de 8,8% a 4% en 12 meses	En pacientes obesos con Diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca, el uso de semaglutida una vez por semana fue seguro y clínicamente eficaz, en mejorar el estilo de vida en pacientes con Diabetes tipo 2 con IC, y en la reducción de los componentes del riesgo cardiovascular	Pérez et al.	Baja
6	AR GLP-1 (más usados: liraglutida, dulaglutida, exenatida)	21 745 usuarios: 9648 participantes que comenzaron con AR GLP1 y 12 097 que comenzaron con SGLT-2i	A partir de la base de datos nacional de Suecia. Los tratamientos se compararon mediante modelos de regresión de Cox.	Examinar los resultados y la seguridad del tratamiento con los AR GLP-1 en comparación con los inhibidores SGLT-2, en personas con Diabetes tipo 2.	El riesgo de mortalidad acumulado, y los resultados de insuficiencia cardíaca incidente, resultados cardiovasculares y renales no difirieron en ambos grupos. ( $p > 0,05$ ) El riesgo de accidente cerebrovascular y de enfermedad arterial periférica fue menor en el grupo con AR GLP-1 en comparación del grupo tratado con SGLT2, pero no fue significativo. ( $p > 0,05$ )	El tratamiento con AR GLP-1 y SGLT-2i produce resultados cardiorrenales muy similares. A corto plazo, el tratamiento con AR GLP-1 se asocia con menores riesgos de accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica, mientras que SGLT-2i parece asociarse con un menor riesgo de insuficiencia	Lugner et al	Muy baja

						cardíaca y mortalidad total.		
7	Dulaglutida	9901 personas: a 4949 se les administró dulaglutida y 4952 a placebo. Al inicio del estudio, a 8037 de los participantes se les recetó metformina y 1864 no recibieron tratamiento con metformina	Se recolectó de 371 centros de 24 países. Se realizaron visitas programadas a las 2 semanas, 3 y 6 meses y posteriormente cada 3 meses para dispensación de medicamentos y cada 6 meses para valoración más detallada.	Investigar el efecto de dulaglutida sobre los eventos cardiovasculares	La incidencia de MACE, fue estadísticamente significativa ( $p=0,026$ ) entre la dulaglutida y placebo, siendo esta de 2,35 y 2,66 por 100 personas-año, respectivamente.	La dulaglutida podría ser considerada para el control glucémico en personas de mediana edad y mayores con Diabetes tipo 2 con enfermedad cardiovascular previa o factores de riesgo cardiovascular.	Gerstein et al	Moderada
8	Liraglutida	231 personas: a 215 se les administró liraglutida y a 216 placebo	Se recolectaron muestras en plasma para, NT-pro-BNP, MR-pro-ANP, midregional pro adrenomedullina (MR pro ADM), y coceptina. También se recolectaron muestras de orina para medir electrolitos. Además de ecocardiografías 3D con contraste ecográfico	Evaluar el efecto de la liraglutida en los pacientes con Diabetes tipo 2 con IC con fracción de eyección reducida.	Con el uso de liraglutida se redujo significativamente ( $p < 0,001$ ) el MR-proANP en un 27%, frente al placebo. Con el uso de liraglutida se redujo significativamente ( $p=0,02$ ) el NT-proBNP en un 25%, frente al placebo.	El uso de la liraglutida sugiere un mecanismo cardiovascular beneficioso en pacientes con Diabetes tipo 2 con IC con fracción de eyección reducida.	Nielsen et al	Alta
9	Liraglutida	102 personas: a 51 se les	Medición de la inflamación vascular por tomografía por emisión	Detectar una reducción clínicamente relevante	Con el uso de la liraglutida la reducción del peso al final del estudio fue de 3,7kg, en comparación con el placebo de	La liraglutida no modificó la inflamación vascular evaluada como captación	Ripa et al	Alta



		asignó liraglutida y a 51 placebo. Solo 99 personas completaron el ensayo.	de positrones [18F]-fluorodesoxiglucosa	del en la captación de [18F]- FDG.	0,2kg. La diferencia fue significativa ( $p<0,0001$ ). Así mismo, disminuyó la HbA1c, para el grupo de liraglutida en 5.1 mmol/mol, frente al placebo que disminuyó 0,1 mmol/mol. La diferencia fue significativa ( $p=0,006$ ) Sin embargo, no se demostró un cambio significativo ( $p=0,53$ ) en la medición de la inflamación vascular por tomografía por emisión de positrones [ 18 F]-fluorodesoxiglucosa, el cambio en la captación para el grupo con liraglutida fue de -0,04, mientras que para el placebo fue de -0,09.	de [18F]-fluorodesoxiglucosa en comparación con el placebo.		
10	Liraglutida	60 personas: a 30 se le administró liraglutida y a 30 metformina	Se midió: velocidad de la onda del pulso carótido-femoral (PWV), deformación longitudinal del VI (GLS) y tasa de deformación (GLSR), torsión máxima (pTw), velocidad máxima de torsión (pTwVel) y la velocidad máxima de desenroscado (pUtwVel) mediante ecocardiografía de seguimiento de manchas. Además, también se midió la dilatación mediada por flujo (FMD) de la arteria braquial, y malondialdehído (MDA), carbonilos proteicos (PC) y NT-proBNP.	Investigar los cambios en la rigidez arterial y la deformación miocárdica del ventrículo izquierdo después de 6 meses de tratamiento con liraglutida en sujetos con Diabetes tipo 2 recién diagnosticada.	El valor medio de NT pro BNP (pg/ml) al inicio del estudio fue de 432, y con el uso de la liraglutida durante 6 meses se redujo a un valor medio de 282. La diferencia fue significativa ( $p=0,03$ ) El valor medio del peso al inicio del estudio fue de 98kg, y con el uso de la liraglutida durante 6 meses se redujo a un valor medio de 92kg. La diferencia fue significativa ( $p=0,031$ ) El valor medio del IMC al inicio del estudio fue de 32,9, y con el uso de la liraglutida durante 6 meses se redujo a un valor medio de 30,9. La diferencia fue significativa ( $p=0,009$ ) El valor medio del HbA1c al inicio del estudio fue de 8,6, y con el uso de la liraglutida durante 6 meses se redujo a un valor medio de 7,2. La diferencia fue significativa ( $p=0,006$ ) El valor medio de la presión arterial sistólica al inicio del estudio fue de 142	El uso de liraglutida durante 6 meses en pacientes con diagnóstico reciente de Diabetes tipo 2, mostró resultados significativos mejorando la rigidez arterial, la tensión miocárdica del ventrículo izquierdo, y el NT pro BNP, mediante la reducción de estrés oxidativo.	Lambardi et al	Alta

					mmHg, y con el uso de la liraglutida durante 6 meses se redujo a un valor medio de 138 mmHg. La diferencia fue significativa ( $p=0,024$ )			
11	Exenatida	14 572 pacientes	Se recolectó información sobre los acontecimientos adversos, incluidas las amputaciones, y los registró en los formularios de notificación de casos. Se aleatorizaron los datos.	Evaluar la asociación de la EAP inicial con las tasas de MACE, amputación de extremidades inferiores y los efectos de exenatida frente a placebo en pacientes con Diabetes tipo 2 con y sin EAP.	En pacientes sin EAP que recibieron exenatida la hospitalización por IC, fue de 3%, en comparación con 2,8% en el grupo placebo. No fue significativo ( $p>0,05$ ) Mientras que en los pacientes con EAP que recibieron exenatida la hospitalización por IC, fue de 2,9%, en comparación con 4,4% en el grupo placebo. Si fue significativo ( $p=0.035$ )	Los participantes con EAP tuvieron menores tasas de hospitalización por IC en el grupo que recibió exenatida	Badjatiya et al	Moderada
12	Exenatida	163 personas: a 109 se les asignó exenatida y a 54 placebo.	Mediante resonancia magnética a los 9 y 18 meses se evaluó cambios en el volumen y composición de la placa carotídea. Se midió la glucosa y los lípidos plasmáticos en ayunas y después de una comida rica en grasas, y las respuestas de la función endotelial a los 3, 9 y 18 meses.	Determinar el efecto de la exenatida una vez por semana en la progresión de la placa carotídea en personas con Diabetes tipo 2.	El uso de exenatida una vez por semana durante 18 meses redujo significativamente la HbA1c en un 0,55% ( $p=0,0007$ ), la glucosa plasmática en ayunas en 19mg/dl ( $p=0,002$ ) y glucosa posprandial en 25mg/dl ( $p=0,0001$ ) con respecto al placebo. Sin embargo, no hubo diferencia significativa ( $p=0,4$ ) en la composición de la placa con el uso de exenatida, con un cambio medio de 0,3%, frente al placebo de 2,2%.	La exenatida mejoró el control glucémico posprandial y en ayunas, pero no modificó los cambios en el volumen o la composición de la placa carotídea. Se cree que efectos antiateroscleróticos a corto plazo no desempeñan un papel central en los beneficios cardiovasculares de los AR GLP-1.	Koska et al	Moderada
13	Albiglutida	9463 personas: a 4731 se les asignó albiglutida, y 4732 se les asignó placebo.	Se utilizó un sistema de respuesta web o de voz interactivo para obtener la asignación del tratamiento.	Determinar el efecto de la albiglutida en comparación con el placebo para la aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.	El resultado compuesto primario se produjo en 338 de 4731 pacientes con una incidencia de 4 a 6 eventos por 100 personas-año en el grupo de albiglutida, mientras que en el grupo placebo se dio en 428 de 4732 con una tasa de incidencia de 5 a 9 eventos por 100 personas-año.	En pacientes con Diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, la albiglutida fue superior al placebo respecto a los principales acontecimientos	Hernandez et al	Alta

						adversos cardiovasculares.		
--	--	--	--	--	--	----------------------------	--	--

Elaborado por: Emily Aguilar y Doménica Verdezoto

La característica común que presentaron todos los pacientes de los diferentes artículos seleccionados es haber sido diagnosticados de Diabetes tipo 2 e iniciar el tratamiento con algún fármaco que pertenezca al grupo AR GLP-1. Esta población estudiada corresponde únicamente a adultos y adultos mayores.

El tamaño de la muestra de los ensayos clínicos osciló entre 60 participantes siendo el menor y 9463 siendo el mayor. Mientras que en los estudios observacionales el tamaño muestral menor fue de 136 participantes y el mayor de 217.

En la tabla 9 se especifica los resultados encontrados en los artículos seleccionados que proporcionaban información sobre el MACE, sus componentes individuales, y muerte por todas las causas con el uso de los fármacos del grupo AR GLP-1.

**Tabla 9.** Clasificación de los artículos seleccionados según el fármaco, MACE, y muerte por todas las causas

Artículo	Fármaco	MACE			Muerte por todas las causas
		Infarto agudo de miocardio no fatal	Evento cerebrovascular no fatal	Muerte por causa cardíaca	
1	Grupo AR GLP1	Las tasas de MACE para el uso de AR GLP-1 frente al uso de DPP-4i, Sulfonilureas e insulina fueron 10,22 frente a 18,74; 10,66 frente a 13,29 y 11,39 frente a 24,98 por 1000 pacientes año, respectivamente.			Las tasas con el uso de GLP-1ra frente al uso de DPP-4i, SU e insulina fueron 0,36 frente a 6,9; 0,73 frente a 1,83 y 1,08 frente a 10,74 por 1000 pacientes año, respectivamente.

2	Grupo AR GLP1	La incidencia fue significativamente menor (p=0,027) con AR GLP-1 de 16,54 en comparación con insulina basal que fue de 21,44 eventos/1000 pacientes año.	La incidencia fue significativamente menor (p<0,001) con AR GLP-1 de 5,75 en comparación con insulina basal que fue de 13,18 eventos/1000 pacientes año.	No se especifica	La incidencia fue significativamente menor (p<0,001) con AR GLP-1 de 6,23 en comparación con insulina basal que fue de 14,79 eventos/1000 pacientes año.
		La incidencia de 3P MACE fue significativamente menor (p<0,001) de 25,8 mientras que los que iniciaron con insulina basal fue de 43,4 eventos/1000 pacientes año.			
3	Grupo AR GLP1	Su incidencia fue significativamente menor (p=0,038) con AR GLP-1 de 2,39 en comparación con DPP-4i que fue de 3,87 por 1000 pacientes año.	Su incidencia fue significativamente menor (p=0,024) con AR GLP-1 de 5,2 en comparación con DPP-4i que fue de 7,51 por 1000 pacientes año.	Su incidencia fue significativamente menor (p<0,001) con AR GLP-1 de 4,46 en comparación con DPP-4i que fue de 8,42 por 1000 pacientes año.	Su incidencia fue significativamente menor (p<0,001) con AR GLP-1 de 7, 73 en comparación con DPP-4i que fue de 18,14 por 1000 pacientes año.
4	Semaglutida	Se presentó en el 2.3% de personas con semaglutida y en el 1.9% con placebo	Se presentó en el 0.8 % de personas con semaglutida y en el 1% con placebo	Se presentó en el 0.9 % de personas con semaglutida y en el 1.9% con placebo	Se presentó en el 1.4 % de personas con semaglutida y en el 2.8% con placebo
		Se confirmó la no inferioridad de la semaglutida oral frente al placebo (p<0,001) Presentación de MACE - Con Semaglutida: 3,8% - Con Placebo: 4,8%			
6	Grupo AR GLP1	La diferencia en la tasa de incidencia no es significativa (p= 0,729) entre el grupo AR GLP 1 y en el SGLT 2, cuyos valores son de 4,7 y 4,9 eventos por 1000 años-persona, respectivamente.	La diferencia en la tasa de incidencia no es significativa (p=0,056) entre el grupo AR GLP 1 y en el SGLT 2, cuyos valores son de 3.1 y 5 eventos por 1000 años-persona, respectivamente.	La diferencia en la tasa de incidencia no es significativa (p=0,994) entre el grupo AR GLP 1 y en el SGLT 2, cuyos valores son de 0.8 y 0.9 eventos por 1000 años-persona, respectivamente.	La diferencia en la tasa de incidencia no es significativa (p= 0,064) entre el grupo AR GLP 1 y en el SGLT 2, cuyos valores son de 8,2 y 7,7 eventos por 1000 pacientes año, respectivamente.
		La diferencia en la tasa de incidencia no es significativa (p= 0,660) entre el grupo AR GLP 1 y en el SGLT 2, cuyos valores son de 20,4 y 24,4 eventos por 1000 años-persona, respectivamente.			
7	Dulaglutida	La tasa de incidencia fue de 0.8 con dulaglutida frente al placebo 0,84 por 100 personas- año. Diferencia no significativa (p=0,65)	La tasa de incidencia fue de 0,52 con dulaglutida frente al placebo 0,69 por 100 personas- año. Diferencia significativa (p=0,017)	La tasa de incidencia fue de 1,22 con dulaglutida frente al placebo 1,34 por 100 personas- año. Diferencia no significativa (p=0,21)	La tasa de incidencia fue de 2,06 con dulaglutida frente al placebo 2,29 por 100 pacientes año. Diferencia no significativa (p=0,90)

		La tasa de incidencia de MACE fue de 2,35 con dulaglutida frente al placebo 2,66 por 100 personas- año. Diferencia es significativa (p= 0,026)			
11	Exenatida	En pacientes sin Enfermedad arterial periférica que recibieron exenatida la presentación fue de 6,4 % frente al placebo 6,4 %; y en aquellos con Enfermedad arterial periférica que recibieron exenatida fue de 6,3 % versus placebo 6,9 %. No hubo diferencias significativas (p= 0.522)	En pacientes sin EAP que recibieron exenatida fue de 2,1 % frente al placebo 2,5 %; y en aquellos con EAP, con fue de exenatida 3,2 % versus placebo 2,9 %. No hubo diferencias significativas (p=0.271)	En pacientes sin EAP que recibieron exenatida fue de 4,3 % versus placebo 4,8 %; y en aquellos con EAP, con exenatida fue de 6 % versus placebo 7 %. No hubo diferencias significativas (p=0,66)	En pacientes sin EAP que recibieron exenatida fue de 6,4 % versus placebo 7,1 %; y en aquellos con EAP, con exenatida fue de 8,9% versus placebo 11,1 %. No hubo diferencias significativas (p=0.288)
		El MACE en pacientes con EAP que recibieron exenatida fue de 12,8 % versus placebo 14,5 %; y en aquellos sin EAP, con exenatida fue 11,1 % versus placebo 11,7 %. No hubo diferencias significativas (p=0.417)			
13	Albiglutida	La presentación fue de 4% con Albiglutida frente a 5% con placebo. (p=0.003)	La presentación fue de 2% con Albiglutida y de 2% con placebo. No hubo diferencia significativa (p=0,3)	La presentación fue de 3% con Albiglutida y de 3% con placebo. No hubo diferencia significativa (p=0.578)	La presentación fue de 4% con Albiglutida y 4% con placebo. No hubo diferencia significativa (p=0,644)
		El MACE en el grupo con Albiglutida fue de 7% frente al placebo que fue de 9%. La diferencia fue significativa (p=<0.0001 para no inferioridad, p=0.0006 para superioridad)			

Elaborado por: Emily Aguilar y Doménica Verdezoto

En la tabla 10 se detalla el número de artículo, el fármaco del grupo de los AR GLP-1, efectos adversos y mecanismo de acción.

**Tabla 10.** Clasificación de los artículos según el fármaco del grupo de los AR GLP-1, efectos adversos y mecanismo de acción

Artículo	AR GLP1	Efectos adversos	Mecanismo de acción
1	AR GLP-1	-No hay evidencia	-No especificado
2	AR GLP-1	- No hay evidencia	-No especificado
3	AR GLP-1	- No hay evidencia	-Efectos antiinflamatorios -Mejoran la función endotelial -Estabilizan las placas ateroscleróticas
4	Semaglutida	-Trastornos gastrointestinales: Se presentaron en el 6,8% del grupo con semaglutida frente al 1,6% con placebo. Nauseas: 2,9% Vómitos: 1,5% Diarrea: 1,4%	- No especificado
5	Semaglutida	-Trastornos gastrointestinales en 30 casos (24,3%) de los pacientes. - Náuseas 14 casos - Vómitos 10 casos - Diarrea 6 casos	-Modulan la homeostasis del agua y el sodio, reduciendo la hiperfiltración y aumentando la natriuresis. -Efecto directo sobre disfunción endotelial e inflamación.
6	AR GLP-1 (más usados: liraglutida, dulaglutida, exenatida)	- No hay evidencia	-Reduce la inflamación y mejora la función endotelial
7	Dulaglutida	- No hay evidencia	-Hipoglicemiante -Mejora el perfil lipídico, función plaquetaria y endotelial
8	Liraglutida	- No hay evidencia	-Disminuye la tensión de cizallamiento de la pared auricular
9	Liraglutida	8 (16%) participantes del grupo de liraglutida tuvieron eventos adversos, 7 con síntomas gastrointestinales y 1 por estornudos.	-Desconocido
10	Liraglutida	- No hay evidencia	-Efecto directo sobre los cardiomiocitos aumentando los transportadores GLUT 2 y 4 - Mejora la resistencia a la insulina y la inflamación
11	Exenatida	- No hay evidencia	-No especificado
12	Exenatida	Náuseas (9%) Dispepsia: 6 (6%)	- Hipoglicemiante

		Diarrea:7 (6%) Constipación:7 (6%) Reacción alérgica: 6 (6%) Hipoglicemia 5 (5%) Cefalea 4 (5%)	
13	Albiglutida	- No hay evidencia	- No especificado

Elaborado por: Emily Aguilar y Doménica Verdezoto





## Capítulo VI

### 6. Análisis y discusión

#### 6.1 Uso de AR GLP-1

La evidencia del uso de los AR GLP-1 en la reducción de complicaciones cardiovasculares en el contexto de pacientes con Diabetes tipo 2 es reciente. Tres de los trece artículos incluidos en esta revisión, analizan el efecto del uso del grupo AR GLP-1, sin especificar un fármaco en concreto.

En dos de estos tres se investiga el riesgo de que se presente un evento de MACE. Si bien, en el estudio de Yang et al, se compara a los AR GLP-1 con insulina basal, sulfonilureas y DPP-4i, donde las tasas de MACE en comparación con dichos fármacos fueron 11,39 frente a 24,98; 10,66 frente a 13,29 y 10,22 frente a 18,74 por 1000 pacientes año, respectivamente. En el estudio de Longato et al, se contrasta el efecto de los AR GLP-1 únicamente con la insulina basal, en el que la tasa de incidencia de 3P MACE fue significativamente menor ( $p < 0,001$ ) de 25,8 con AR GLP-1 mientras que en el grupo de insulina basal fue de 43,4 eventos por 1000 pacientes año. No obstante, ambos estudios concluyen que el uso de los AR GLP-1 disminuye significativamente el riesgo de MACE y los eventos de enfermedades cardiovasculares compuestos (27) (28).

En la investigación de Longato et al, además de lo mencionado, se determinó que tanto el infarto agudo de miocardio no fatal como el evento cerebrovascular no fatal fue significativamente menor ( $p = 0,027$ ) con el uso de AR GLP-1 en comparación a la insulina basal, mostrando una incidencia de 16,54 frente a 21,44 y de 5,75 frente a 13,18 respectivamente. Debido a esto, se menciona que se debería priorizar a los AR GLP-1 como primer régimen inyectable para el tratamiento de la Diabetes tipo 2 (28).

En el tercer artículo, estudio realizado por Lin et al, se describe que los AR GLP-1 en comparación con los DPP-4i reducen de forma significativa ( $p < 0,05$ ) el riesgo infarto agudo de miocardio no fatal, enfermedad cerebrovascular no fatal, y muerte por causa cardíaca, mostrando una incidencia de 2,39 frente a 3,87; 5,2 frente a 7,51; 4,46 frente a 8,42 por 1000 pacientes- año, respectivamente. Con mayor reducción en la muerte por causa cardíaca. Así mismo la tasa de MACE es menor, siendo esta de 2,59 con AR GLP-1 en comparación a 4,22 con DPP-4i. Es decir, actúan evitando la progresión de enfermedad aterotrombótica en pacientes con Diabetes tipo 2 (29).

Yang et al y Longato et al, describen que con el uso de los AR GLP-1 en comparación con la insulina basal, disminuye significativamente ( $p<0,001$ ) la tasa de muertes por todas las causas. En el primer estudio la tasa fue de 1,08 en comparación a 10,74; mientras que en el segundo fue de 6,23 en comparación a 14,79, respectivamente. Al mismo tiempo, Lin et al, y Yang et al, exponen que la tasa de muertes por todas las causas con el uso de los AR GLP-1 pero en esta vez comparando con los DPP-4i fue significativamente menor ( $p<0,001$ ); con una incidencia de 7,73 frente a 18,14 y de 0,36 frente a 6,9; respectivamente (27) (28) (29).

Es importante recalcar que, en estos tres artículos, no se describieron desventajas con el uso de los AR GLP- 1 porque no se consideraron los efectos adversos como variables del estudio cuando se realizaron.

En el estudio de Yang et al y Longato et al, no se especificó el mecanismo por el que actúan los AR GLP-1, mientras que en el de Lin et al, se alega a que estos fármacos presentan efectos antiinflamatorios, mejoran la función endotelial y estabilizan la placa aterosclerótica razón por la que reducen las complicaciones cardiovasculares en pacientes con Diabetes tipo 2 (27) (28).

## 6.2 Semaglutida

En el estudio de Husain et al, en el que se compara los efectos de la semaglutida una vez al día con los del placebo, se obtuvo que la muerte por causa cardiovascular fue de 0.9%, muerte por cualquier causa 1,4% y accidente cerebrovascular 0,8% con semaglutida, mientras que, en el grupo placebo fue de 1.9%, 2,8% y 1% respectivamente. Sin embargo, la incidencia del infarto de miocardio no fatal fue mayor con el uso de semaglutida, ya que el 2,3% de ellos presentó este evento en comparación al 1,9% que se le administró placebo (30).

Por otra parte, se evidenció reducción significativa de los valores de HbA1c y del peso con semaglutida en comparación al placebo de 1% frente al 0,3% y de 4,3% frente a 0,8% respectivamente (30).

En contraste con este estudio, se encuentra el de Pérez et al, en el que se evalúa el efecto de la semaglutida administrada una vez a la semana en pacientes con Diabetes tipo 2 con insuficiencia cardíaca crónica y obesidad, donde a más de reducir los factores de riesgo cardiovascular como HbA1c en un 17,28%, glucosa en sangre en un 24,46%, peso corporal de 12,7 kg en promedio; mejora también la puntuación total de síntomas del KCCQ de 59 a 79,9 puntos, disminuye el NYHA clase III de un 40,4% a 16,2% y los niveles de NT pro- BNP

de 969,5 a 577,4 pg/mL en promedio, la hospitalización por insuficiencia cardiaca de 38,2% a 27,4% y hospitalización por cualquier causa de 8,8% a 4% en 12 meses (31).

Un aspecto común que se presenta en el estudio de Husain et al y en el de Pérez et al, son los trastornos gastrointestinales secundarios al uso de la semaglutida en un 6,8% y 24,4% respectivamente. De los cuales, en orden de frecuencia fueron náuseas, vómitos y diarrea. Lo mencionado generó discontinuación del tratamiento en algunos casos, lo que implica un problema porque a pesar de los beneficios obtenidos con la semaglutida, puede existir baja adherencia por las molestias presentadas (30) (31).

Si bien en el estudio de Husain et al, no se especifica el mecanismo por el que actúa la semaglutida, en el estudio de Pérez et al, se alude a que ésta actúa reduciendo la hiperfiltración y aumentando la natriuresis, lo que tiene un efecto directo sobre la disminución de la disfunción endotelial e inflamación (30) (31).

### 6.3 Dulaglutida

La dulaglutida es un fármaco seguro con efecto cardioprotector, tanto en el estudio de Lugner et al, donde se compararon los efectos de los AR GLP-1, siendo los más utilizados la dulaglutida, liraglutida y exenatida con los del grupo SGLT2, así como también en el de Gerstein et al, que compara a la dulaglutida con la metformina, no hubo evidencia sobre efectos adversos con su uso (32) (33).

Cuando se analiza el MACE en conjunto y no por cada uno de sus componentes, se evidenció que en la investigación de Lugner et al, la diferencia de la tasa de MACE entre los AR GLP-1 en comparación con SGLT2 fue de 4, y no se considera estadísticamente significativa ( $p=0,660$ ); mientras que, en el estudio de Gerstein et al, la diferencia de la tasa de MACE con el uso de los AR GLP-1 en comparación con el placebo es de 0,31, es decir, menor que la anterior, pero en este caso sí es estadísticamente significativa ( $p=0,026$ ) (32) (33).

Por otra parte, cuando se describen los componentes de MACE por separado, tanto en el estudio de Lugner et al como en el de Gerstein et al, no se muestra diferencia significativa ( $p>0,05$ ) entre el uso de dulaglutida con SGLT2 o placebo, respectivamente. Sin embargo, solo en el caso de evento cerebrovascular no fatal, Gerstein et al, describe que la diferencia en la tasa de presentación es de 0,17 con el uso de semaglutida respecto al placebo, con significancia estadística ( $p=0,017$ ). Además, se demostró que la muerte por todas las causas en ambos estudios, no tiene una diferencia significativa ( $p>0,05$ ) con el uso de semaglutida frente a SGLT2 o placebo con valores de 0,5 y 0,23 respectivamente (32) (33).

Según Lugner et al, el mecanismo por el que los AR GLP-1 actúan, es reduciendo la inflamación y mejorando la función endotelial, por su parte Gerstein et al, asevera que la liraglutida a más de mejorar la función endotelial, muestra beneficios en el control del perfil lipídico y función plaquetaria (32) (33).

#### 6.4 Liraglutida

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida es una de las principales complicaciones cardiovasculares de la Diabetes tipo 2. Según Nielsen et al, la liraglutida reduce significativamente ( $p=0,02$ ) los niveles de péptidos natriuréticos de tipo A y B en un 27% y 25% frente al placebo, respectivamente en estos pacientes (34).

Lo anterior, coincide con lo descrito por Lambadiari et al, quien también describió que con el uso de la liraglutida durante 6 meses se reduce el nivel de péptido natriurético tipo B en un 34,72% frente a la metformina, además de reducir el peso en un 6,12%, IMC en un 6,08%, HbA1c en un 16,28% y el valor medio de la presión arterial en un 2,82%; todo fue estadísticamente significativo ( $p<0,05$ ). Lo anterior coincide con lo expuesto por Ripa et al, quien propone que al final de su estudio la liraglutida redujo en promedio 3,7 kg de peso y 5,1 mmol/mol de HbA1c en comparación al placebo que fue de 0,2 kg y 0,1 mmol/mol respectivamente; dicha reducción también fue significativa ( $p<0,05$ ) (35) (36).

Por otra parte, en cuanto a la inflamación arterial, según los resultados expuestos por Ripa et al, la liraglutida no presenta un efecto beneficioso en la modificación de la inflamación vascular medida por tomografía por emisión de positrones  $^{18}\text{F}$  fluorodesoxiglucosa en comparación con el placebo, porque el cambio fue de 0,04 para liraglutida y de 0,09 para placebo al final del estudio. Es importante hacer hincapié en que los pacientes con Diabetes tipo 2 del estudio de Ripa et al, no fueron seleccionados tomando en cuenta el antecedente de inflamación vascular, por lo que la captación inicial de fluorodesoxiglucosa fue baja desde el inicio y no tuvo variaciones significativas ( $p=0,53$ ) con la liraglutida (35).

El mecanismo por el que actúa la liraglutida según Nielsen et al es disminuyendo la tensión de cizallamiento de la pared auricular, mientras que, Lambadiari et al, propone que la liraglutida tiene un efecto directo sobre los cardiomiocitos aumentando los transportadores GLUT 2 y 4, al mismo tiempo que mejora la resistencia a la insulina y actúa como antioxidante (34) (36).

#### 6.5 Exenatida

La enfermedad arterial periférica constituye una complicación cardiovascular importante que afecta a los pacientes con Diabetes tipo 2 e influye en la calidad de vida. Según Badjatiya et

al, el MACE en pacientes con EAP que recibieron exenatida fue de 12,8 % versus placebo 14,5 %; y en aquellos sin EAP, con exenatida fue de 11,1% versus placebo 11,7%, sin mostrar diferencias significativas en ningún grupo ( $p=0.417$ ) (37).

Cuando se analizan los componentes de MACE por separado no se encuentran diferencias significativas ( $p>0,05$ ) en pacientes con y sin EAP que recibieron exenatida o placebo. Sin embargo, se mostró que la hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con EAP que recibieron exenatida fue de 2,9% en comparación al placebo que fue de 4,4%, representando una diferencia significativa ( $p=0,035$ ) (37).

Koska et al, menciona que, en el contexto de aterosclerosis carotídea en pacientes con Diabetes tipo 2, el uso de la exenatida una vez por semana durante 18 meses redujo significativamente la HbA1c en un 0,55% ( $p=0,0007$ ), la glucosa plasmática en ayunas en 19mg/dl ( $p=0,002$ ) y glucosa posprandial en 25mg/dl ( $p=0,0001$ ) con respecto al placebo. Sin embargo, no hubo diferencia significativa ( $p=0,4$ ) en la composición de la placa aterosclerótica con el uso de exenatida, con un cambio medio de 0,3%, frente al placebo de 2,2% (38).

## 6.6 Albiglutida

Según Hernandez et al, en un estudio donde se compara la albiglutida y el placebo en pacientes con Diabetes tipo 2, se expone que con el uso de este fármaco la presentación de MACE fue menor (7%) frente al placebo (9%) y la diferencia fue significativa ( $p<0,0001$ ). Mientras que, cuando se analiza de forma independiente cada componente de MACE, no se evidencia diferencia significativa, como lo que ocurrió en el caso de Lugner et al y Gerstein et al, al estudiar la dulaglutida, al igual que Badjatiya et al, con la exenatida (32) (33) (37) (39).

En el estudio de Hernandez et al, la única excepción de lo mencionado con anterioridad, es la presentación de infarto agudo de miocardio no fatal que fue del 4% con Albiglutida y 5% con placebo, cuya diferencia fue significativa ( $p= 0,003$ ) (39).

## 7. Conclusiones

Según los resultados de los artículos incluidos, los análogos del AR GLP-1 tienen un efecto cardioprotector en pacientes con Diabetes tipo 2, debido a que reducen algunos factores del riesgo cardiovascular como el peso, IMC, y presión arterial sistólica. Además, permiten un mejor control glicémico al disminuir la HbA1c y glucosa en ayunas. Todo esto contribuye a que se reduzca la incidencia de MACE, insuficiencia cardíaca, enfermedad aterotrombótica y EAP, que se presentan en pacientes con Diabetes tipo 2.

La semaglutida no modifica la incidencia de MACE, sin embargo, reduce la HbA1c, peso, glucosa en sangre y con ello, mejora la calidad de vida de los pacientes reduciendo así mismo la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca y otras causas.

La dulaglutida tampoco modifica la incidencia de MACE, pero sí reduce la tasa de evento cerebrovascular no fatal.

La liraglutida reduce los niveles de péptidos natriuréticos, peso, IMC, HbA1c y valor medio de presión arterial. No obstante, no muestra beneficio en la modificación de inflamación vascular.

La exenatida no modifica la incidencia de MACE ni la composición de la placa aterosclerótica, pero sí se reduce la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con EAP, HbA1c, glucosa plasmática en ayunas y postprandial.

La albiglutida disminuye la incidencia de MACE.

Cuando se estudia el grupo AR GLP-1 en conjunto, es decir, sin especificar los efectos de cada uno de los fármacos, se concluye que sí se reduce el riesgo de MACE de forma significativa. Sin embargo, cuando se analizan por separado tanto los fármacos como los componentes del MACE los resultados son diversos. Por lo cual no pareciera que fuese un efecto de clase, sino que depende de cada fármaco.

El mecanismo común por el que actúan los AR GLP-1 es disminuyendo la lesión endotelial, factores proinflamatorios, y con ello la enfermedad aterosclerótica.

El principal efecto adverso que se presenta con el uso de los AR GLP-1, son los trastornos gastrointestinales, siendo náuseas, vómitos y diarrea los más frecuentes.

## 8. Recomendaciones

Se recomienda incluir a los AR GLP-1 como parte de la terapia inicial en pacientes con Diabetes tipo 2 con riesgo cardiovascular para evitar la aparición y progresión de complicaciones cardiovasculares.

Es recomendable seguir investigando acerca de los efectos de los fármacos del grupo AR GLP-1 por separado, para tomar en cuenta aspectos más específicos de cada uno de ellos, y evitar generalizar sus resultados.

Se recomienda realizar investigaciones sobre los eventos adversos que se presentan con el uso de los AR GLP 1, debido a que esto podría ser un factor que influya en la adherencia al tratamiento. Y, por lo tanto, a pesar de los múltiples beneficios expuestos, es probable que no se utilicen como parte del manejo terapéutico.

## 9. Limitaciones

Una de las limitaciones de esta revisión es el uso de únicamente tres buscadores bibliográficos, debido a que, es probable que se hayan excluido artículos con alto nivel y calidad de evidencia que contribuyan a la validación de los resultados obtenidos.

Otra limitación es que, al seleccionar tan solo fuentes primarias de investigación, con el objetivo de tener una calidad de evidencia mayor, se excluyó una gran cantidad y variedad de fuentes secundarias que, pudieron haber ampliado la información y horizontes para futuras investigaciones en el ámbito de la salud.

En cuanto a las características de los artículos encontrados, constituye una limitación, la heterogeneidad del seguimiento en el tiempo de los efectos cardiovasculares de los AR GLP 1 en pacientes con Diabetes que participaron en los diferentes estudios, es decir, que el periodo en el que se registraron los efectos de estos fármacos difiere en cada investigación.

Otra limitación es que al ser uno de los criterios de inclusión la selección de artículos publicados entre 2018 y 2022, se excluyeron dos grandes estudios como lo son LEADER y SUSTAIN-6 que pudieron haber aportado información significativa sobre los efectos cardioprotectores de los AR GLP-1.

Finalmente, otra limitación es que tres de los trece artículos seleccionados presentan calidad de evidencia baja, y dos muy baja, puesto que, al ser estudios observacionales, su información fue obtenida de bases de datos y en algunos casos, no se disponía información completa de variables importantes.



## Referencias

1. Mesa J. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. Asociación Latinoamericana de Diabetes. 2019.
2. Rhys W. Guía de incidencia política de la novena edición del atlas de la Diabetes de la FID 2019. Federación Internacional de Diabetes. 2019.
3. Palacio M, Bermúdez V, Hernández J, Ajila J, Peñaloza Y, Aguirre C, et al. Comportamiento epidemiológico de la Diabetes mellitus tipo 2 y sus factores de riesgo en pacientes adultos en la consulta externa del Hospital Básico de Paute, Azuay - Ecuador. Revista Latinoamericana de Hipertensión. 2018; 13(2).
4. Organización Panamericana de la Salud. Diagnóstico y manejo de la Diabetes de tipo 2. HEARTS-D. 2020.
5. Guaman C, Acosta W, Alvarez C, Hasbun B. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Revista Uruguaya de Cardiología. 2021 Abril; 36(1).
6. Muriel C. Complicaciones macrovasculares de la Diabetes. Elsevier. 2020 Septiembre; 13: p. 891-899.
7. Meier J, Nauck M, Quast D, Wefers J. Agonistas del receptor GLP-1 en el tratamiento de la Diabetes tipo 2: estado del arte. Elsevier. 2021.
8. Diabetes, segunda causa de muerte después de las enfermedades isquémicas del corazón. Instituto Nacional de Estadística y Censos. 2017.
9. Rodríguez M, García E, Rodríguez A, Batanero C, Pérez E. Revisión de test validados para la valoración de la adherencia al tratamiento farmacológico utilizados en la práctica clínica habitual. Pharmaceutical Care. 2020; 22(3): p. 148-172.
10. Organización Mundial de la Salud. Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2022 [cited 2022 Noviembre. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
11. International Diabetes Federation. Diabetes. [Online].; 2022 [cited 2022 Noviembre. Available from: <https://idf.org/>.
12. Consentino F. Guía ESC 2019 sobre Diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes(EASD). Sociedad Española de Cardiología. 2020; 73(5).
13. Coello G, Gallegos D. La carga económica de la Diabetes para los pacientes y sus familias en el Ecuador. Dialnet. 2018;(19).
14. Almorós L, Cepeda R. Miocardiopatía Diabética. Elsevier. 2019.
15. Ostergaard H, Humphreys V, Hengeveld E, Honoré J, Mach F, Visseren F. Riesgo cardiovascular y beneficio de por vida del tratamiento preventivo en Diabetes tipo 2: un análisis post hoc del estudio CAPTURE. Diabetes, Obesidad y Metabolismo. 2022 Octubre 05.
16. Marx N, Husain M, Lehrke M, Verma S, Sattar N. Agonistas del receptor GLP-1 para la reducción del riesgo cardiovascular aterosclerótico en pacientes con Diabetes tipo 2. EPUB. 2022 Diciembre 13.
17. Prazný M, Suplotova L, Gumprecht J, Kamenov Z, Fulöp TMA, Rosenzweig D, et al. Características del mundo real, patrones modernos de tratamiento antidiabético y



- comorbilidades de pacientes con Diabetes tipo 2 en Europa central y oriental: evaluaciones transversales y longitudinales retrospectivas en el estudio CORDIALLY. 2022 Octubre 08.
18. Yul Leea S, Shin DH, Sun Kim J, Keuk Kim B, Guk Ko Y, Choi D, et al. <https://www.revespcardirol.org/es-predictores-eventos-cardiovasculares-adversos-mayores-articulo-S0300893216304201>. 2017; 70(2): p. 88-95.
  19. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. .
  20. Kojdamanian V. Guía NICE 2022: actualización en el manejo de la Diabetes mellitus tipo 2 en personas adultas. 2022; 25(25).
  21. Martínez G. Nuevos hipoglucemiantes para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2. 2019.
  22. Elberto A, Castellaro C, Litwak L, Inserra F, Wasserman A, Sinay I. Efectos renales de los agonistas de GLP-1 en la Diabetes tipo 2. 2022; 82(4).
  23. Korayem G, Alshaya O, Alghamdi A, Alanazi ,S, Almutib R, Alsaileek M, et al. El patrón de prescripción de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 y agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2: un estudio transversal retrospectivo de dos centros. 2022 Octubre 28; 10.
  24. Cases A. Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el manejo del paciente con Diabetes mellitus tipo 2. Una aproximación para el nefrólogo. Revista Nefrología. 2022 Septiembre 15.
  25. Negrete A, Villabona F, Rojas P, Cuellar Y, Torres F, Benegas A, et al. Efecto cardioprotector de los inhibidores de sglt2 y agonistas del receptor de glp-1. 2022 Agosto 10.
  26. Coleta J, Garinc O, Lupóne J, Manito N, Crespo M, Gómez M, et al. Validación de la versión española del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. 2011 Enero;: p. 51-58.
  27. Yang CT, Yang CY, Ou HT, Kuo S. Comparative cardiovascular safety of GLP-1 receptor agonists versus other glucose-lowering agents in real-world patients with type 2 Diabetes: a nationwide population-based cohort study. National Library of Medicine. 2020 Junio 13.
  28. Longato E, Camillo BD, Sparacino G, Tramontan L, Avogaro A, Fadini G. Cardiovascular outcomes after initiating GLP-1 receptor agonist or basal insulin for the routine treatment of type 2 Diabetes: a region-wide retrospective study. National Library of Medicine. 2021 Noviembre 13.
  29. Lin D, Lee J, Chen W. Major adverse cardiovascular and limb events in patients with Diabetes treated with GLP-1 receptor agonists vs DPP-4 inhibitors. National Library of Medicine. 2021 Septiembre; 64(9).
  30. Husain M, Birkenfeld A, Morten D, Dungan K. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine. 2019 Agosto; 29.
  31. Pérez L, Sanz J, García M, Ricci M, Avilés B. Efficacy and Safety of Semaglutide for the Management of Obese Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure in Real-World Clinical Practice. National Library of Medicine. 22 Junio 24.
  32. Lugner M, Sattar N, Miftaraj M, Ekelund J, Franzen S, Svensson A, et al. Cardiorenal and other Diabetes related outcomes with SGLT-2 inhibitors compared to GLP-1 receptor

- agonists in type 2 Diabetes: nationwide observational study. National Library of Medicine. 2021 Marzo 22; 1(67).
33. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 Diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. 2019 Julio;; p. 121-130.
  34. Nielsen R, Jorsal A, Tougaard R, Rasmussen J, Schou M, Videbæk L, et al. The impact of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide on natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction with and without type 2 Diabetes. Diabetes, Obesity and metabolism. A Journal of pharmacology and therapeutics. 2020 Julio.
  35. Ripa R, Zobel E, Scholten B, Jensen J, Binderup T. Effect of Liraglutide on Arterial Inflammation Assessed as [18F]FDG Uptake in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Circulation. Cardiovascular Imaging. 2021; 14(7).
  36. Lambadiari V, Pavlidis J, Kousathana F, Varudi M, Vlastos D, Maratou E, et al. Effects of 6-month treatment with the glucagon like peptide-1 analogue liraglutide on arterial stiffness, left ventricular myocardial deformation and oxidative stress in subjects with newly diagnosed type 2 Diabetes. 2018; 17(8).
  37. Badjatiya A, Merrill P, Buse J, Goodman S, Katona B, Iqbal N, et al. Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease: Results From the EXSCEL Trial. Circulation: Cardiovascular Interventions. 2019 Diciembre; 12(2).
  38. Koska J, Migrino R, Chan K, Cooper K, Reaven P. The Effect of Exenatide Once Weekly on Carotid Atherosclerosis in Individuals With Type 2 Diabetes: An 18-Month Randomized Placebo-Controlled Study. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2021; 44(6): p. 1385–1392.
  39. Hernandez A, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger C, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 Diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. The Lancet. 2018; 392(10157).