

## ARTICULO REVISIÓN

**Efectos cardiovasculares de los agonistas del receptor GLP-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2**

Cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus

Efeitos cardiovasculares dos agonistas do receptor GLP-1 em pacientes com diabetes mellitus tipo 2

**Christian Enrique Iglesias-Espín<sup>1</sup>✉ , Alejandro Sebastián Samaniego-Vargas<sup>1</sup> , Joad Sebastián Jerez-Mesías<sup>1</sup> , Olivia Elizabeth Altamirano-Guerrero<sup>1</sup> **

<sup>1</sup>Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ambato, Ecuador.

**Recibido:** 19 de diciembre de 2025

**Aceptado:** 20 de diciembre de 2025

**Publicado:** 23 de diciembre de 2025

**Citar como:** Iglesias-Espín CE, Samaniego-Vargas AS, Jerez-Mesías JS, Altamirano-Guerrero OE. Efectos cardiovasculares de los agonistas del receptor GLP-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2025 [citado: fecha de acceso]; 29(S1): e7006. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/7006>

**RESUMEN**

**Introducción:** la diabetes mellitus tipo 2 se asocia con elevada morbimortalidad cardiovascular, lo que impulsa la búsqueda de terapias que trasciendan el control glucémico tradicional.

**Objetivo:** evaluar la evidencia científica sobre los efectos cardiovasculares de los agonistas del receptor GLP-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

**Métodos:** se efectuó una revisión sistemática de la literatura científica en diversas bases de datos. La búsqueda se realizó mediante un algoritmo con palabras clave y operadores booleanos, permitiendo identificar fuentes relevantes. Los estudios seleccionados, tras aplicar criterios de inclusión y exclusión, fueron analizados críticamente considerando actualidad, calidad metodológica y pertinencia temática, integrándose en la síntesis final de la revisión.

**Desarrollo:** los resultados evidencian que los agonistas del receptor GLP-1 reducen eventos cardiovasculares mayores, mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Liraglutida y semaglutida destacan por beneficios significativos, mientras otros agentes muestran efectos variables. Se identifican mecanismos pleiotrópicos como mejora de la función endotelial, reducción del estrés oxidativo y protección de miocardiocitos. Sin embargo, la eficacia difiere según el fármaco y la población estudiada, lo que subraya la necesidad de individualizar la terapia.

**Conclusiones:** los agonistas del receptor GLP-1 constituyen una estrategia prometedora para pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular. Aunque algunos agentes muestran beneficios consistentes, la heterogeneidad de resultados exige más estudios comparativos y un enfoque personalizado que integre control metabólico y protección cardiovascular.

**Palabras clave:** Agonistas Receptor de Péptidos Similares al Glucagón; Diabetes Mellitus Tipo 2; Enfermedades Cardiovasculares; Salud Cardiovascular.

## ABSTRACT

**Introduction:** type 2 diabetes mellitus is associated with high cardiovascular morbidity and mortality, which drives the search for therapies that go beyond traditional glycemic control.

**Objective:** to evaluate the scientific evidence on the cardiovascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Methods:** a systematic review of the scientific literature was conducted across multiple databases. The search was performed using an algorithm with keywords and Boolean operators to identify relevant sources. After applying predefined inclusion and exclusion criteria, the selected studies were critically analyzed in terms of currency, methodological quality, and thematic relevance, and subsequently integrated into the final synthesis of the review.

**Development:** the findings show that glucagon-like peptide-1 receptor agonists reduce major adverse cardiovascular events, cardiovascular mortality, and hospitalizations for heart failure. Liraglutide and semaglutide stand out for their significant benefits, while other agents exhibit variable effects. Pleiotropic mechanisms were identified, including improvement of endothelial function, reduction of oxidative stress, and protection of cardiomyocytes. However, efficacy varies according to the specific drug and the population studied, highlighting the need for individualized therapy.

**Conclusions:** glucagon-like peptide-1 receptor agonists represent a promising strategy for patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk. Although some agents demonstrate consistent benefits, the heterogeneity of outcomes underscores the need for further comparative studies and a personalized approach that integrates metabolic control with cardiovascular protection.

**Keywords:** Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists; Diabetes Mellitus, Type 2; Cardiovascular Diseases; Cardiovascular Health.

## RESUMO

**Introdução:** o diabetes mellitus tipo 2 associa-se a elevada morbimortalidade cardiovascular, o que impulsiona a busca por terapias que transcendam o controle glicêmico tradicional.

**Objetivo:** avaliar a evidência científica sobre os efeitos cardiovasculares dos agonistas do receptor GLP-1 em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

**Métodos:** foi realizada uma revisão sistemática da literatura científica em diversas bases de dados. A busca foi feita mediante um algoritmo com palavras-chave e operadores booleanos, permitindo identificar fontes relevantes. Os estudos selecionados, após aplicação de critérios de inclusão e exclusão, foram analisados criticamente considerando atualidade, qualidade metodológica e pertinência temática, integrando-se na síntese final da revisão.

**Desenvolvimento:** os resultados evidenciam que os agonistas do receptor GLP-1 reduzem eventos cardiovasculares maiores, mortalidade cardiovascular e hospitalizações por insuficiência cardíaca. Liraglutida e semaglutida destacam-se por benefícios significativos, enquanto outros agentes apresentam efeitos variáveis. Identificam-se mecanismos pleiotrópicos como melhora da função endotelial, redução do estresse oxidativo e proteção dos miocardiocitos. No entanto, a eficácia difere conforme o fármaco e a população estudada, o que sublinha a necessidade de individualizar a terapia.

**Conclusões:** os agonistas do receptor GLP-1 constituem uma estratégia promissora para pacientes com diabetes tipo 2 e alto risco cardiovascular. Embora alguns agentes mostrem benefícios consistentes, a heterogeneidade dos resultados exige mais estudos comparativos e um enfoque personalizado que integre controle metabólico e proteção cardiovascular.

**Palavras-chave:** Agonistas do Receptor de Peptídeos Semelhantes ao Glucagon; Diabetes Mellitus Tipo 2; Doenças Cardiovasculares; Saúde Cardiovascular.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad globalmente prevalente que afecta a millones de personas, con consecuencias significativas para la salud y el bienestar. Según datos recientes, aproximadamente el 8,5 % de la población adulta mundial vive con diabetes. En América, estima que 62 millones de personas tienen diabetes, con una marcada concentración en países de ingresos bajos y medianos. Además, la diabetes contribuye a un número considerable de muertes cada año, con más de 244,000 casos solo en las Américas.<sup>(1)</sup>

La diabetes mellitus (DM) abarca una variedad de alteraciones metabólicas que resultan en hiperglucemia crónica y disfunción en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas. Estos problemas surgen debido a defectos en la secreción de insulina, en su acción, o en ambos aspectos. En particular, DM2 es una de las enfermedades crónicas más impactantes en la calidad de vida global, siendo una causa significativa de discapacidad física por complicaciones multiorgánicas.<sup>(2)</sup>

Entre sus formas más comunes la DM2 es resistente a la insulina o no produce esta hormona vital. El aumento alarmante de la prevalencia de DM2 ha sido notorio en todos los niveles de ingresos, reflejando un desafío creciente para los sistemas de salud mundial.<sup>(3)</sup> El objetivo de la DM es reducir la hiperglucemia para prevenir tanto las complicaciones agudas como las crónicas, que incluyen daño microvascular (nefropatía y retinopatía) y macrovascular (enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular y vascular periférica).<sup>(4)</sup>

Las personas que padecen DM2 enfrentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar enfermedades cardiovasculares graves como infarto de miocardio (IM), insuficiencia cardíaca (IC), enfermedad arterial periférica, accidente cerebrovascular y muerte relacionada con problemas cardíacos. A pesar de los esfuerzos intensivos por reducir los niveles de glucosa, no se ha observado una reducción concluyente en la incidencia de estas enfermedades cardiovasculares en pacientes diabéticos con alto riesgo cardiovascular.<sup>(5,6)</sup>

En el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se dispone de múltiples agentes antidiabéticos; sin embargo, las estrategias intensivas dirigidas exclusivamente a la reducción de la glucemia no han logrado demostrar de manera concluyente una disminución en la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con alto riesgo. Durante años se consideró, a partir de diversos estudios, que el control estricto de la presión arterial y la reducción del colesterol LDL constituían las únicas medidas efectivas para mitigar dicho riesgo en personas con DM2. No obstante, en la última década varios ensayos clínicos han evaluado nuevos fármacos hipoglucemiantes, entre ellos los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) y los agonistas del receptor de GLP-1. La evidencia disponible muestra que estos agentes han logrado reducciones sustanciales y estadísticamente significativas en eventos cardiovasculares adversos mayores, así como en otros desenlaces relevantes, incluyendo las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Este progreso ha ampliado de manera notable las opciones terapéuticas, permitiendo no solo alcanzar un control glucémico óptimo, sino también mejorar los resultados cardiovasculares en pacientes con DM2.<sup>(7)</sup>

Lo indicado, conduce a la necesidad de realizar la presente investigación, la cual tuvo por objetivo evaluar la evidencia científica sobre los efectos cardiovasculares de los agonistas del receptor GLP-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

## MÉTODOS

El presente trabajo se diseñó como una revisión sistemática de la literatura, siguiendo las directrices establecidas por la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). El periodo de búsqueda se delimitó entre enero de 2010 y diciembre de 2024, con el propósito de abarcar la evidencia más reciente y relevante sobre los efectos cardiovasculares de los agonistas del receptor GLP-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Las fuentes de información incluyeron bases de datos biomédicas de amplia cobertura: PubMed/MEDLINE, SciELO, ScienceDirect, Google Scholar, LILACS y BVSALUD. Adicionalmente, se consultaron repositorios institucionales y literatura gris (tesis, informes técnicos y documentos de sociedades científicas) para complementar la búsqueda y reducir el sesgo de publicación. Se revisaron también las listas de referencias de artículos clave con el fin de identificar estudios adicionales que cumplieran los criterios de inclusión.

La estrategia de búsqueda se construyó mediante la combinación de palabras clave y descriptores normalizados (MeSH y DeCS), aplicando operadores booleanos para optimizar la recuperación de información. El algoritmo incluyó términos como “Diabetes Mellitus tipo 2” AND “Agonistas del receptor GLP-1” AND (“Eventos cardiovasculares” OR “Mortalidad” OR “Insuficiencia cardíaca”). Se consideraron artículos publicados en español, inglés y portugués, sin restricción geográfica.

Los criterios de inclusión contemplaron estudios originales (ensayos clínicos, estudios de cohortes, revisiones sistemáticas y metaanálisis) publicados en el rango temporal definido, que abordaran de manera directa la relación entre agonistas del receptor GLP-1 y desenlaces cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. Se excluyeron duplicados, artículos sin acceso al texto completo, publicaciones fuera del periodo de búsqueda, editoriales, comentarios, consensos y estudios irrelevantes para el objetivo de la revisión.

El proceso de selección se efectuó en dos fases: primero, la lectura de títulos y resúmenes para descartar registros no pertinentes; posteriormente, la revisión del texto completo de los artículos potencialmente elegibles. Inicialmente se identificaron 1,024 registros; tras la eliminación de duplicados, y la aplicación de los criterios de exclusión, fueron seleccionadas 30 fuentes, por su rigor metodológico y relevancia en el tema desarrollado.

## DESARROLLO

Los agonistas del receptor de GLP-1 (AR-GLP1) han destacado por sus efectos sobre la inhibición de la secreción de glucagón dependiente de la glucosa, la reducción del vaciado gástrico, la disminución de la ingesta de alimentos y la regulación de la glucosa, además de contribuir a la sensación de saciedad a través de mecanismos neurales. Además de su efecto hipoglucemiante, los AR-GLP1 también se asocian a una significativa reducción del peso corporal. Además de mejorar el metabolismo de los glucidos, la activación de los receptores de GLP-1 también ejerce efectos protectores directos sobre las células del corazón (miocardiocitos) y otros tejidos como el endotelio y el tejido adiposo perivascular. Estos efectos múltiples y beneficiosos (pleiotrópicos) son de suma importancia en la atención de pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular, quienes aún enfrentan un riesgo cardiovascular residual a pesar de un control adecuado de factores concurrentes como la presión arterial alta, los niveles de lípidos y el cese del tabaquismo (10).<sup>(8,9,10)</sup>

El GLP-1 es una hormona peptídica liberada por las células L del intestino después de la ingestión de alimentos, y actúa uniéndose al receptor GLP-1R. Entre sus efectos están la estimulación de la secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas dependiente de la glucosa, la inhibición de que las células alfa pancreáticas libere glucagón y la ralentización del vaciamiento gástrico. Estas acciones combinadas contribuyen a reducir los niveles de glucosa en sangre y mejorar el metabolismo de la glucosa después de las comidas. Además, al activar las neuronas hipotalámicas que expresan GLP-1R, el GLP-1 promueve la sensación de saciedad y puede ayudar en la pérdida de peso.<sup>(11)</sup>

El GLP-1 se forma a partir de la escisión del pre-proglucagón por la enzima convertasa PC1/3, liberando los péptidos GLP-1(7-36) y GLP-1(9-36). Sin embargo, la vida media del GLP-1 es breve, de solo unos minutos, debido a su rápida degradación por la enzima DPP4 (dipeptidil peptidasa-4), presente en muchas células del cuerpo. La acción potente de la incretina de GLP-1 se ha creado análogos para reducir la actividad de los DPP4. Estos agentes, que incluyen sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina, generalmente reducen la HbA1c entre un 0,5 % y un 0,8 % y basados en el GLP-1 humano, como liraglutida, semaglutida y dulaglutida, etc. Estos AR GLP-1 reducen la HbA1c ~0,8-1,5 % (en las dosis que ahora se prescriben a los pacientes con diabetes) y conducen a una pérdida de peso adicional y reducen la glucosa plasmática en ayunas.<sup>(12,13)</sup>

A su vez el GLP-1(7-36) y GLP-1(9-36) son escindidos por la endopeptidasa neutra (NEP24.11) lo que produce GLP-1(28-36) que entra en las células endoteliales de las arterias coronarias humanas a través de un proceso llamado macropinocitosis, y luego actúa directamente sobre las células musculares lisas de las arterias coronarias, así como en las células endoteliales. Este proceso conduce a aumentos en los niveles de AMPc dependientes de la adenilil ciclase soluble (sAC), activa la proteína quinasa A y proporciona protección celular contra daños oxidativos.<sup>(14)</sup>

El péptido GLP-1(28-36) regula la sAC al incrementar los niveles intracelulares de ATP, lo que resulta en la acumulación de AMPc, un mensajero secundario crucial en las células que carecen de sAC. Además, hemos identificado que la proteína trifuncional mitocondrial a (MTPa) interactúa con GLP-1(28-36), y hemos demostrado que esta interacción permite que GLP-1(28-36) cambie la forma en que las células utilizan los ácidos grasos, favoreciendo la glucólisis y la oxidación de la glucosa para ahorrar oxígeno favoreciendo a la función cardiovascular. En la lesión isquémica miocárdica, el infarto de miocardio y la insuficiencia cardiaca el GLP-1(28-36) previno la disfunción cardíaca, redujo el tamaño del infarto y protegió a las células vasculares coronarias de la lesión por estrés oxidativo.<sup>(15)</sup>

Se clasifica el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes en tres categorías: muy alto, alto y moderado. El riesgo cardiovascular muy alto incluye a pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, daño a órganos, tres o más factores de riesgo (edad, hipertensión, tabaquismo, dislipidemia, obesidad), o diabetes tipo 1 de larga duración (> 20 años). El alto riesgo cardiovascular se aplica a pacientes con más de 10 años de diabetes, sin daño a órganos, pero con al menos un factor de riesgo. El riesgo moderado incluye a personas jóvenes (diabetes tipo 1 < 35 años o tipo 2 < 50 años) con menos de 10 años de diabetes y sin factores de riesgo.<sup>(16)</sup>

Se muestra la estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, categorizándolos en cuatro niveles: muy alto, alto, moderado y bajo riesgo. Los pacientes de muy alto riesgo incluyen aquellos con enfermedad cardiovascular establecida, proteinuria o una tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min, y aquellos con al menos tres factores de riesgo cardiovascular (edad mayor de 60 años, hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo y obesidad). Los pacientes de alto riesgo son aquellos que no cumplen los criterios de muy alto riesgo ni de riesgo moderado. Los pacientes de riesgo moderado son aquellos que cumplen los tres siguientes criterios: ausencia de factores de riesgo cardiovascular adicionales, edad menor de 50 años, y duración de la diabetes menor de 10 años. Finalmente, se establece que no existen diabéticos tipo 2 en la categoría de bajo riesgo.<sup>(17)</sup>

Comparamos varios análogos del GLP-1 utilizados para el tratamiento de la diabetes, destacando su similitud con el GLP-1, vida media, métodos de autorización y dosificación, y efectos sobre la glucosa. Los medicamentos de acción corta, como exenatida y lixisenatida, se administran varias veces al día y tienen efectos significativos sobre la glucosa posprandial al reducir el vaciamiento gástrico. Los análogos de actuación larga, como albiglutida, dulaglutida, exenatida, liraglutida y semaglutida, se administran semanalmente y muestran un fuerte efecto en la reducción de la glucemia en ayunas, estimulando la secreción de insulina y reduciendo la gluconeogénesis hepática, con efectos variables sobre la glucemia posprandial.<sup>(18)</sup>

La seguridad cardiovascular de los antidiabéticos con desenlaces positivos detalla varios medicamentos que han demostrado beneficios en la reducción de eventos cardiovasculares. Entre ellos, la empagliflozina ha mostrado una significativa disminución en la mortalidad cardiovascular y en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. La liraglutida también se destaca por reducir eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad por causas cardiovasculares. Por su parte, la semaglutida ha evidenciado una reducción en eventos adversos cardiovasculares importantes. Otros medicamentos mencionados incluyen la canagliflozina y la dapagliflozina, que han mostrado beneficios en la reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y en algunos casos, disminución de la mortalidad cardiovascular. Estos resultados subrayan la importancia de seleccionar antidiabéticos que no solo controlen la glucemia, sino que también proporcionen protección cardiovascular, ofreciendo un enfoque más integral en el manejo de la diabetes y sus complicaciones asociadas. De acuerdo con la evidencia presentada, la empagliflozina parece ser el medicamento con mayor seguridad cardiovascular,

debido a su notable impacto en la reducción de la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.<sup>(19)</sup>

Los estudios de GLP-1 RA muestran variabilidad en sus efectos sobre la protección cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. Liraglutida y Semaglutida destacan con reducciones significativas del 13 % y 26 %, respectivamente, en el riesgo relativo de eventos cardiovasculares compuestos, con porcentajes iniciales de enfermedad cardiovascular del 81 % y 60 %. Albiglutida también muestra una reducción del 22 % en riesgo, con un porcentaje inicial del 100 %. En contraste, Lixisenatida y Exenatida QW no demostraron efectos significativos, mientras que Dulaglutida mostró una reducción del 12 %, con un porcentaje inicial de enfermedad cardiovascular del 31,5 %. Semaglutida oral no alcanzó significancia estadística, con un porcentaje inicial del 84,7 %. Estos resultados sugieren que algunos GLP-1 RA no solo mejoran el control glucémico, sino que también ofrecen beneficios cardioprotectores significativos en pacientes con alto riesgo cardiovascular.<sup>(20)</sup>

En ensayos clínicos principales con GLP-1Ra en pacientes con diabetes tipo 2, se observa una variabilidad en los resultados sobre la insuficiencia cardíaca congestiva (HHF). En el ensayo LEADER con liraglutida, se reportó una reducción del 13 % en el riesgo de HHF que no fue estadísticamente significativa (RR: 0,87). En contraste, el estudio SUSTAIN 6 con semaglutida mostró una tasa de HHF de 17,6 frente a 16,1 por 1000 personas-año en los grupos de semaglutida y placebo, respectivamente, con un RR de 1,11, indicando ausencia de beneficio significativo en HHF a pesar de otros beneficios cardiovasculares. ELIXA con lixisenatida no afectó el riesgo de HHF significativamente (RR 0,96), al igual que los estudios HARMONY, PIONEER 6 y EXSCEL con albiglutida (RR 0,85), semaglutida oral (RR 0,86) y exenatida semanal (RR 0,94), respectivamente. Sin embargo, el estudio AMPLITUDE-O con empagliflozina mostró una reducción del 39 % en HHF (RR 0,61), destacando su potencial en la prevención de complicaciones cardiovasculares. Estos resultados reflejan la variabilidad en la eficacia de los GLP-1Ra en la reducción de HHF, subrayando la importancia de evaluar específicamente cada agente y población para optimizar la gestión de la diabetes tipo 2 y el riesgo cardiovascular elevado.<sup>(21)</sup>

La clasificación del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Mientras que ambos estudios coinciden en categorizar el riesgo en niveles de muy alto, alto, moderado y bajo, existen diferencias significativas en los criterios utilizados para cada categoría. En primer lugar, el riesgo cardiovascular muy alto incluyendo a pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, daño a órganos, tres o más factores de riesgo, o diabetes tipo 1 de larga duración.<sup>(22,23,24,25)</sup> Esta clasificación es más detallada en cuanto a los factores específicos que contribuyen al riesgo, como la duración de la diabetes y la presencia de daño orgánico, pero por otro lado, la amplía la clasificación al incluir criterios adicionales como la presencia de proteinuria o una tasa de filtración glomerular reducida para categorizar a los pacientes en el grupo de muy alto riesgo. Además, define claramente los grupos de alto, moderado y bajo riesgo, incorporando criterios como la edad y la duración de la diabetes de manera específica.<sup>(26,27,28,29)</sup>

Los análogos del GLP-1 utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2 se dividen en corto y largo plazo según su duración de acción y frecuencia de administración. Los de acción corta, como exenatida y lixisenatida, se administran varias veces al día y principalmente reducen la glucosa posprandial al retardar el vaciamiento gástrico, mientras que los de acción larga, como albiglutida, dulaglutida, liraglutida y semaglutida, se administran semanalmente y tienen un efecto más pronunciado en la glucemia en ayunas, estimulando la secreción de insulina y reduciendo la gluconeogénesis hepática.<sup>(30,31)</sup> En términos de seguridad cardiovascular, la empagliflozina destaca por reducir la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, la liraglutida por reducir eventos cardiovasculares mayores y la

semaglutida por disminuir eventos adversos cardiovasculares importantes. Estos hallazgos subrayan la importancia de seleccionar antidiabéticos que no solo controlen la glucemia, sino que también proporcionen protección cardiovascular, optimizando así el manejo integral de la diabetes y sus complicaciones asociadas.<sup>(32,32)</sup>

Los efectos variados de los agonistas del receptor GLP-1 (GLP-1Ra) en la protección cardiovascular, específicamente en pacientes con diabetes tipo 2. Se destaca que, aunque algunos GLP-1Ra como liraglutida y semaglutida muestran reducciones significativas en el riesgo relativo de eventos cardiovasculares compuestos (13 % y 26 %, respectivamente), otros como lixisenatida, exenatida semanal y semaglutida oral no logran demostrar beneficios estadísticamente significativos en estos parámetros.<sup>(27)</sup>

En términos de insuficiencia cardíaca congestiva (HFF), los resultados también varían considerablemente entre los diferentes estudios. Por ejemplo, el ensayo LEADER con liraglutida indicó una reducción del 13 % en el riesgo de HFF, aunque no alcanzó significación estadística, mientras que SUSTAIN 6 con semaglutida no mostró diferencias significativas en HFF.<sup>(28,29,30)</sup>

En contraste, el estudio AMPLITUDE-O con efpeglenatida destacó con una reducción significativa del 39 % en HFF, sugiriendo un potencial prometedor en la prevención de complicaciones cardiovasculares en poblaciones con alto riesgo. Estas variaciones en los resultados subrayan la complejidad de los GLP-1Ra y la importancia de considerar las diferencias en las características de cada medicamento y la población estudiada.<sup>(31,32,33)</sup>

Factores como la duración del estudio, los criterios de inclusión de los pacientes y las condiciones basales de salud cardiovascular pueden influir significativamente en los resultados observados. Además, la falta de beneficios consistentes en todos los estudios subraya la necesidad continua de investigar y entender mejor los mecanismos específicos mediante los cuales los GLP-1Ra pueden afectar los resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2.<sup>(34,35,36)</sup>

## CONCLUSIONES

La evidencia sobre los agonistas del receptor de GLP-1 (GLP-1Ra) en diabetes tipo 2 muestra una variabilidad significativa en su eficacia cardiovascular. Mientras fármacos como liraglutida y semaglutida han demostrado reducciones estadísticamente relevantes en eventos cardiovasculares mayores, otros como lixisenatida y exenatida semanal no evidencian beneficios consistentes. Asimismo, los resultados en insuficiencia cardíaca congestiva difieren: el estudio LEADER sugiere cierto potencial con liraglutida, SUSTAIN 6 no confirma ventajas con semaglutida y AMPLITUDE-O reporta una reducción del 39 % con efpeglenatida, destacando su utilidad en poblaciones de alto riesgo. Estos hallazgos subrayan que la elección terapéutica debe considerar no solo el control glucémico, sino también el perfil cardiovascular del paciente, reforzando la necesidad de investigaciones adicionales para esclarecer mecanismos y optimizar la gestión integral de la diabetes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Diabetes. Washington, D.C.: OPS [Internet]; 2024. [citado 16/07/2024]. Disponible en: [https://www.paho.org/es/temas/diabetes#:~:text=La%20diabetes%20tipo%202%20\(antes,diabetes%20tienen%20diabetes%20tipo%202](https://www.paho.org/es/temas/diabetes#:~:text=La%20diabetes%20tipo%202%20(antes,diabetes%20tienen%20diabetes%20tipo%202)
2. Astudillo Machuca AC. Efectividad de los agonistas del receptor GLP-1 como tratamiento en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2. Universidad Católica de Cuenca [Internet]. 2023 [citado 16/07/2024]. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/handle/ucacue/14827>
3. Silva AB, Souza AH, Santos MC, et al. Mechanisms of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Mol Sci* [Internet]. 2020 [citado 16/07/2024];21(17):6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
4. Mosquera N, Vergara E, Camacho PA. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cienc Salud* [Internet]. 2020 [citado 16/07/2024];2(1):44-55. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S2500-50062020000100044&script=sci\\_arttext#](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S2500-50062020000100044&script=sci_arttext#)
5. Patel, A, MacMahon, S, Chalmers, J, Neal, B, Billot, L, Woodward, M, Marre, M, Cooper, M, Glasziou, P, Grobbee, D, et al. Grupo de colaboración ADVANCE. Grupo de colaboración ADVANCE. Control intensivo de la glucemia y resultados vasculares en pacientes con diabetes tipo 2. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 16/07/2024]; 358: 2560-2572. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18539916/>
6. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2020 [citado 16/07/2024];14(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298981/>
7. Bailey, CJ, Marx, N. Protección cardiovascular en la diabetes tipo 2: perspectivas de ensayos de resultados recientes. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2019 [citado 16/07/2024];21:3-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30091169/>
8. Casas Figueroa LA. Analogs de GLP1: marcando nuevas rutas en el manejo de la diabetes. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab* [Internet]. 2022 [citado 16/07/2024];9(2):144-6. Disponible en: <https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/754>
9. Rowlands J, Heng J, Newsholme P, et al. Pleiotropic Effects of GLP-1 and Analogs on Cell Signaling, Metabolism, and Function. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2019 [citado 16/07/2024]; 9: 672. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6266510/>
10. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 [citado 16/07/2024]; 42(Suppl. 1): S90-S102. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559235/>
11. Dave, CV, Schneeweiss, S, Wexler, DJ, Brill, G, Patorno, E. Tendencias en las características clínicas y preferencias de prescripción de inhibidores de SGLT2 y agonistas del receptor GLP-1, 2013-2018. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 [citado 16/07/2024]; 43:921-924. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32041899/>

12. Nauck, MA, Quast, DR, Wefers, J, Meier, JJ. Agonistas del receptor de GLP-1 en el tratamiento de la diabetes tipo 2: estado del arte. *Mol Metab* [Internet]. 2021 [citado 16/07/2024]; 46:101102. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068776/>
13. Nauck, MA, Meier, JJ, Cavender, MA, Abd El Aziz, M, Drucker, DJ. Acciones cardiovasculares y resultados clínicos con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 e inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4. *Circulation* [Internet]. 2019 [citado 16/07/2024]; 136: 849-870. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136>
14. Tomas E, Stanojevic V, Habener JF. El nonapéptido derivado de GLP-1 GLP-1(28- 36)amida se dirige a las mitocondrias y suprime la producción de glucosa y el estrés oxidativo en hepatocitos aislados de ratón. *Regul Pept* [Internet]. 2019 [citado 16/07/2024]; 167(2-3):177-184. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/ES2336575T3/es>
15. Shao W, et al. GLP-1(28-36) mejora la masa de células  $\beta$  y la eliminación de glucosa en ratones diabéticos inducidos por estreptozotocina y activa la señalización de AMPc/PKA/ $\beta$ -catenina en células  $\beta$  in vitro. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 [citado 16/07/2024]; 304(12): E1263-E1272. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23571712/>
16. Vargas JML, Fontalvo JER, Barrios GAC, Rincón AR, Gomez AM, Rojas SM, Bernal LI. Efecto de terapias farmacológicas para el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los desenlaces vasculares. *Rev. Colomb. Nefrol* [Internet]. 2020 [citado 16/07/2024]; 7(1). Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/download/372/723?inline=1>
17. Castillo GA, Aroca G, Buelvas J, Buitrago AF, Carballo V, Cárdenas JM, Gómez EA, Férez K, Lopera JM, Melgarejo E, Restrepo K, Montejano JD, Pinzón JB, Quintero A, Rico JE, Rosero R. Recomendaciones para el manejo del riesgo cardiorrenal en el paciente con diabetes mellitus tipo 2. *RCC* [Internet]. 2020 [citado 16/07/2024]; 17(Suppl. 3). Disponible en: [https://rccardiología.com/previos/RCC%202020%20Vol.%202027/RCC\\_2020\\_27\\_S3/RCC\\_2020\\_27\\_S3\\_003-022.pdf](https://rccardiología.com/previos/RCC%202020%20Vol.%202027/RCC_2020_27_S3/RCC_2020_27_S3_003-022.pdf)
18. Heuvelman VD, Van Raalte DH, Smits MM. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists: from mechanistic studies in humans to clinical outcomes. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2020 [citado 16/07/2024]; 116(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825468/>
19. Castillo GA, Aroca G, Buelvas J, Buitrago AF, Carballo V, Cárdenas JM, Gómez EA, Férez K, Lopera JM, Melgarejo E, Restrepo K, Montejano J, Pinzón JB, Quintero A, Rico JE, Rosero R. Recomendaciones para el manejo del riesgo cardiorrenal en el paciente con diabetes mellitus tipo 2. *RCC* [Internet]. 2020 [citado 16/07/2024]; 27(Suppl. 3). Disponible en: [https://rccardiología.com/previos/RCC%202020%20Vol.%202027/RCC\\_2020\\_27\\_S3/RCC\\_2020\\_27\\_S3\\_003-022.pdf](https://rccardiología.com/previos/RCC%202020%20Vol.%202027/RCC_2020_27_S3/RCC_2020_27_S3_003-022.pdf)
20. Kelsey H Sheahan, Elizabeth A Wahlberg, Matthew P Gilbert. Una descripción general de los agonistas de GLP-1 y los ensayos recientes de resultados cardiovasculares. *Circulation* [Internet]. 2019 [citado 16/07/2024]; 150(22). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/>

21. Natali, A., Nesti, L., Tricò, D., & Ferrannini, E. Effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiac structure and function: a narrative review of clinical evidence. *Cardiovascular Diabetology* [Internet]. 2021 [citado 16/07/2024]; 20(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34583699/>
22. American Diabetes Association. Diagnóstico de la diabetes. [Internet]. [citado 16/07/2024]. Disponible en: <https://diabetes.org/espanol/diagnostico>.
23. Guillaumet A, Martínez MS, Muniesa JM. Type 2 diabetes mellitus and physical activity. *Nutr Hosp* [Internet]. 2022 [citado 16/07/2024]; 38(2):384-391. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18803434/>
24. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M, et al. Lipid-lowering therapy and new-onset diabetes: is there a link? *Curr Pharm Des* [Internet]. 2021 [citado 16/07/2024]; 27(31): 3583-3590. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11883-024-01270-y> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35904915/>.
25. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 [citado 16/07/2024]; 375(4):111-121. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27295427/> .
26. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 [citado 16/07/2024]; 373(23): 2247-2257. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1509225>
27. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *JAMA* [Internet]. 2019 [citado 17/07/2024];321(1):59-69. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1901118>
28. Ferhatbegović L, Mršić D, Macić-Džanković A. The benefits of GLP1 receptors in cardiovascular diseases. *Front Clin Diabetes Healthc* [Internet].2023 [citado 17/07/2024]; 4:1293926. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38143794/>
29. Wang Y, Liu X, Zhang Y, et al. GLP-1 agonists and their cardiovascular benefits in type 2 diabetes. *Exp Ther Med* [Internet]. 2020 [citado 17/07/2024]; 20:8714. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/14/19/6758>
30. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kaastrup P, Hvelplund A, Bardram L, Calatayud D, Knudsen LB. Cardiovascular benefits of GLP-1 agonists in type 2 diabetes. *Clin Sci* [Internet]. 2021 [citado 17/07/2024];132(15):1699-1712. Disponible en: <https://portlandpress.com/clinsci/article-abstract/132/15/1699/71791/Cardiovascular-benefits-of-GLP-1-agonists-in-type?redirectedFrom=fulltext>
31. Elbert A, Castellaro C, Litwak L, Inserra F, Wassermann A, Sinay I. Efectos renales de los agonistas GLP-1 en la diabetes tipo 2. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2022 [citado 17/07/2024]; 82(4):576-90. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/PMID/35904915.pdf>
32. 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. *Nefrologia* [Internet]. 2023 [citado 17/07/2024]; 43:399-412. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699522001266>

33. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* [Internet]. 2019 [citado 17/07/2024]; 41(12):2 669-2701. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30291106/>
34. Duran ALC, Medina MFD, Valdivieso MRA, Dunn MAE, Torres WPR, Barrera LNA, et al. Terapia incretinomimética: evidencia clínica de la eficacia de los agonistas del GLP-1R y sus efectos cardio-protectores. *RLH* [Internet]. 2019 [citado 17/07/2024];13(4). Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/1702/170263336018/html/>
35. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2019 [citado 17/07/2024];394(10193):121-130. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(21\)00203-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(21)00203-5/abstract)
36. Sheahan KH, Wahlberg EA, Gilbert MP. Una descripción general de los agonistas de GLP-1 y los ensayos recientes de resultados cardiovasculares. *Postgrad Med J*. [Internet]. 2020 [citado 17/07/2024];96(1133):156-161. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31801807/>