



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
COMUNIDAD EDUCATIVA AL SERVICIO DEL PUEBLO
UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“EFICACIA DE LA SEMAGLUTIDA EN LA PREVENCIÓN
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ANTHONY RAÚL HENRIQUEZ FARES

DIRECTOR: LUIS MARIO CHUNCHI AYALA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
COMUNIDAD EDUCATIVA AL SERVICIO DEL PUEBLO
UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“EFICACIA DE LA SEMAGLUTIDA EN LA PREVENCIÓN
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ANTHONY RAÚL HENRIQUEZ FARES

DIRECTOR: LUIS MARIO CHUNCHI AYALA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Anthony Raúl Henríquez Fares portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0706272143. Declaro ser el autor de la obra: **"Eficacia de la semaglutida en la prevención cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2"**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 17 de julio de 2024

F:

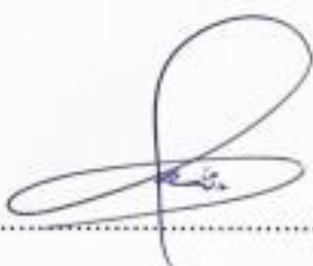
Anthony Raúl Henríquez Fares

C.I. 0706272143

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "Eficacia de la semaglutida en la prevención cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2" realizado por **Anthony Raúl Henríquez Fares** con documento de identidad No. 0706272143, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 17 de julio de 2024

F: 

Md. Luis Mario Chunchi Ayala

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A Dios, por ser mi guía, brindarme fortaleza, bondad y amor inquebrantable para permitirme lograr mi objetivo trazado hace varios años.

A mis padres, por ser ejemplos de perseverancia, darme confianza y apoyo incondicional en todo momento a lo largo de la carrera para hacer de mis sueños, una realidad.

A mis hermanas, Cristhelyn, Carolina y Sabrina por siempre estar en todo momento, por sus consejos y ser motivos de lucha incesante para lograr mi propósito.

A mis sobrinos, por brindarme el amor necesario durante todo el proceso de formación y ser mis fuentes de estimulación constante para alcanzar una de mis metas.

AGRADECIMIENTO

A Dios por ser quién me ha brindado confianza, bondad y fortaleza para efectuar el proceso de formación médica.

A mi familia, por ser quienes confiaron en mí, por su apoyo incondicional, comprensión, consejos y por ser mi motivación principal para lograr este objetivo.

A la Universidad Católica de Cuenca, por convertirme en un profesional competitivo mediante sus docentes de calidad y de esta manera permitirme encaminarme hacia el éxito.

Y a todas las personas que influyeron de manera positiva durante mi formación para alcanzar esta meta.

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno metabólico con una incidencia global del 10, 5% que afecta principalmente a individuos entre 20 y 79 años. Esta patología aumenta significativamente el riesgo de complicaciones cardiovasculares, además de asociarse a factores como la obesidad, hipertensión y dislipidemia que son las causas principales de morbimortalidad en los diabéticos. Ante el incremento de su incidencia, se ha requerido de nuevas y mejores estrategias que puedan prevenir estos eventos cardiovasculares, donde resalta la semaglutida como mayor exponente de GLP-1.

Desarrollo: La revisión bibliográfica se centró en evaluar la eficacia de la semaglutida como estrategia preventiva del riesgo cardiovascular en individuos diabéticos. Investigaciones actuales han expuesto que la semaglutida mejora el perfil glucémico y presenta beneficios a nivel cardiovascular, reduciendo eventos como el infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Ensayos clínicos como el SUSTAIN y el PIONEER, han evidenciado una disminución del 26% de eventos cardiovasculares mayores y una reducción del 53% de la mortalidad cardiovascular con la administración de semaglutida. Además, existieron mejorías notables en la reducción del colesterol total, triglicéridos y presión arterial, debido a niveles bajos de hambre y control alimenticio.

Conclusiones: La semaglutida representa una eficacia notable a nivel del control glucémico y desempeña un papel crucial en la reducción del riesgo cardiovascular en diabéticos. Esto subraya la relevancia de considerar este medicamento en la terapia integral de pacientes con hiperglucemia, especialmente en aquellos con un alto riesgo de enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 2, Eficacia, Factores de riesgo cardiovascular, Prevención y Semaglutida.

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes mellitus is a metabolic disorder with a global incidence of 10.5% that mainly affects individuals between 20 and 79 years old. This pathology significantly increases the risk of cardiovascular complications. It is associated with factors such as obesity, hypertension, and dyslipidemia, which are the leading causes of morbidity and mortality in diabetics. Due to the increase in its incidence, new and better strategies have been required to prevent these cardiovascular events. Semaglutide is highlighted as a significant GLP-1 exponent.

Development: The literature review focused on evaluating the efficiency of semaglutide as a preventive strategy for cardiovascular risk in diabetic individuals. Current research has shown that semaglutide improves the glycemic profile and has cardiovascular benefits, reducing events such as myocardial infarction and stroke. SUSTAIN and PIONEER clinical trials have shown a 26% reduction in major cardiovascular events and a 53% reduction in cardiovascular mortality with the administration of semaglutide. In addition, there were significant improvements in the reduction of total cholesterol, triglycerides, and blood pressure due to low levels of hunger and dietary control.

Conclusion: Semaglutide represents a substantial efficacy at the level of glycemic control and plays a crucial role in reducing cardiovascular risk in diabetics. This highlights the relevance of considering this drug in the comprehensive therapy of patients with hyperglycemia, especially those who have a high risk of cardiovascular disease.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, Efficiency, Cardiovascular risk factors, Prevention and Semaglutide.

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
1. INTRODUCCIÓN	10
2. METODOLOGÍA	12
3. DESARROLLO DEL TRABAJO	14
3.1. DIABETES MELLITUS TIPO 2	14
3.2. RIESGO CARDIOVASCULAR Y DIABETES	15
3.3. SEMAGLUTIDA EN LA PREVENCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES	16
4. CONCLUSIONES	23
5. BIBLIOGRAFÍA	24
6. ANEXOS	26

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad no transmisible con una incidencia en constante crecimiento, reportándose una prevalencia actual de 10,5% en la población mundial, donde el grupo etario más afectado se encuentra entre 20 y 79 años, considerándose como una de las mayores problemáticas de salud mundial (1). La enfermedad predispone a eventos cardiovasculares y se asocia con otras causas de riesgo cardiovascular, como la obesidad, dislipidemia y presión arterial alta, siendo estas afecciones las fuentes primordiales de morbimortalidad en los diabéticos (2, 3).

De acuerdo a los recientes datos expuestos por la Federación Internacional de Diabetes (FID), esta patología afectó a 537 millones de personas hasta el 2021 y se espera que alcance a manifestarse en 783 millones de individuos en 2045 (4). De la misma manera, según los Centros para Control y Prevención de enfermedades (CDC) más del 10% de los habitantes estadounidense padecen de diabetes, especialmente el tipo 2 (5). En relación a los últimos datos expuestos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en América del Sur, la prevalencia se encuentra entre 8 y 10%, existiendo alrededor de 527 mil personas diabéticas en Ecuador con un gasto valorado en 2280 dólares por persona (6, 4). Además, se considera que cerca de 4,2 millones de individuos entre 20 y 79 años murieron por complicaciones de la enfermedad, en la cual se destaca las que se generan a nivel cardiovascular debido a su gran incidencia (4).

En la actualidad, existen varias opciones farmacológicas disponibles en el mercado para prevenir eventos cardiovasculares desarrollados en la diabetes (3). En este contexto, existen nuevos estudios donde se exponen nuevas alternativas para la prevención cardiovascular en pacientes diabéticos como el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), donde resalta la semaglutida con indicadores efectivos para su aplicación, puesto que ha sido manejada para el plan terapéutico de la diabetes con demostración efectiva en el manejo de la hiperglucemia y con beneficios cardiovasculares significativos (7, 8).

Los problemas cardiovasculares desencadenados por la diabetes son controlables mediante medicación óptima, cambios en los hábitos de vida, educación e implementación de métodos terapéuticos científicamente eficaces (4). En este sentido, se han desarrollado diferentes estudios clínicos que han explorado la validez de la semaglutida para la prevención cardiovascular para las personas diabéticas con resultados prometedores (9, 10). Cabe

mencionar, que los resultados de esta nueva droga, pueden diferir de los grupos de pacientes y otros factores, existiendo una necesidad crítica de indagar acerca de la efectividad de las nuevas opciones farmacológicas en la prevención de eventos cardiovasculares desencadenados en la hiperglucemia, así como la identificación de los subgrupos que puedan obtener mayor beneficio con esta medicación, resultando crucial averiguar, ¿Qué eficacia presenta la semaglutida en la prevención cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?.

2. METODOLOGÍA

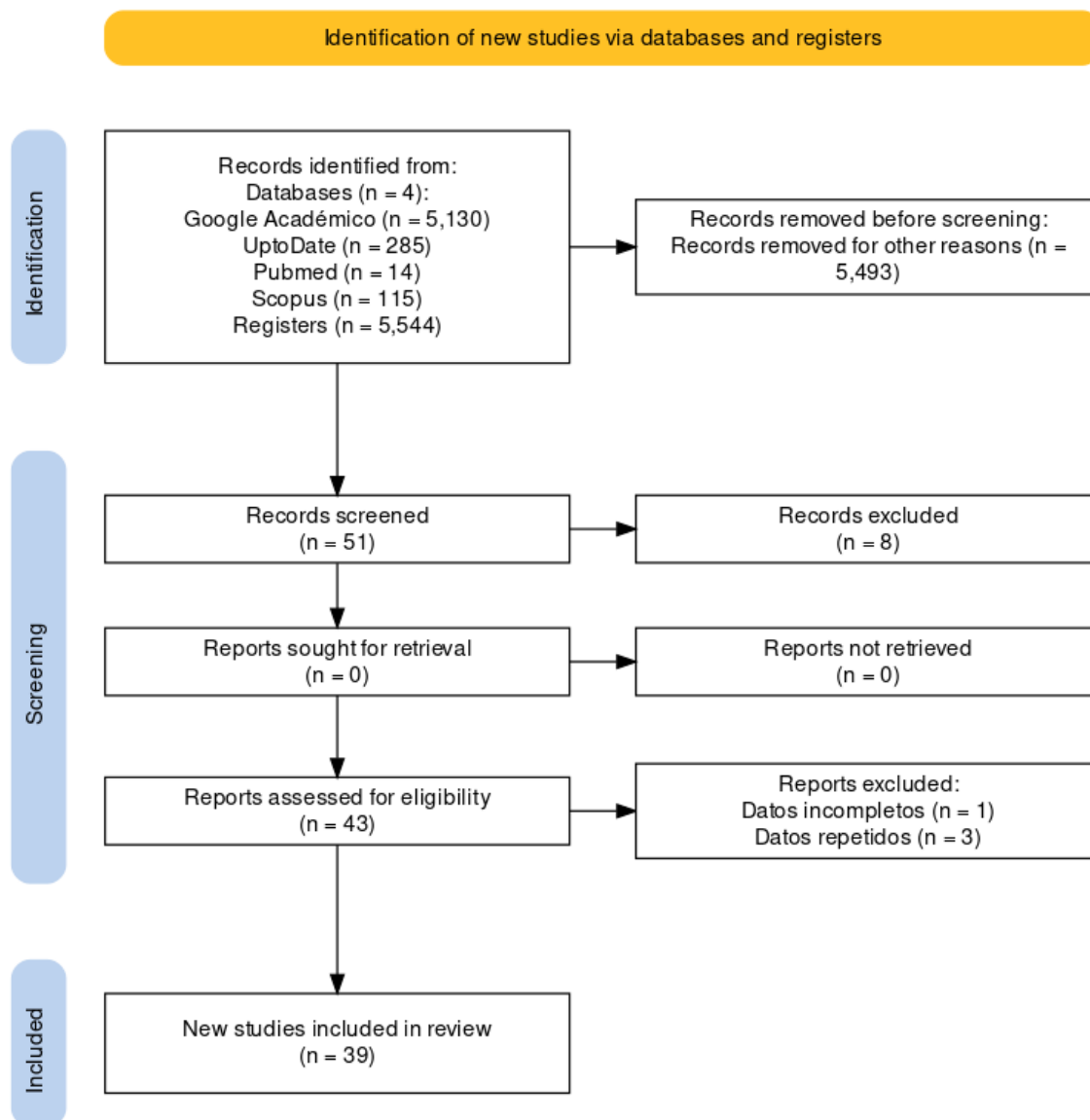
Se desarrolló una investigación bibliográfica a partir del 10 de Noviembre del 2023 hasta el 10 de abril del 2024 en las bases de datos Scopus, PubMed, Google académico y Uptodate, mediante términos de búsqueda en DeCS, tales como: ‘Factores de riesgo cardiovascular’, ‘Diabetes Mellitus tipo 2’, ‘Eficacia’, ‘Prevención’ y ‘Semaglutida’; asimismo, de acuerdo a MeSH: ‘Heart disease risk factors’, ‘Diabetes Mellitus type 2’, ‘Efficacy’, ‘Prevention and control’, ‘Semaglutide’ y ‘Treatment Outcome’. Se combinaron los términos a través del operador booleano AND para construir los siguientes algoritmos de búsqueda en PubMed: (“Semaglutide” [Supplementary Concept]) AND “Heart Disease Risk Factors” [Mesh] AND “Diabetes Mellitus, Type 2” [Mesh] y (((((((“Treatment Outcome” [Mesh])) AND “prevention and control” [Subheading]) AND “Semaglutide”) AND “Diabetes Mellitus Type 2” [Mesh]) AND “Heart Disease Risk Factors” [Mesh]; en Google académico: “Semaglutide” and “Diabetes Mellitus type 2” and “Heart disease risk factors”, “Eficacia” y “Semaglutida” y “Diabetes mellitus tipo 2” y “Factores de riesgo cardiovascular” y “Factores de riesgo cardiovascular” y “Prevención” y “Semaglutida” y “Diabetes Mellitus tipo 2”; en UptoDate y Scopus: “Efficacy” and “Prevention” and “Control” and “Semaglutide” and “Diabetes mellitus tipo 2” and “Heart disease risk factors”.

Se obtuvieron 5544 artículos, donde se emplearon diferentes criterios de elegibilidad como:

- Criterios inclusión: artículos originales completos sin restricción de idiomas, con antigüedad máxima de 5 años y publicaciones de tipo revisión sistemática, metaanálisis y ensayos clínicos.
- Criterios de exclusión: bibliografía gris y documentos que tengan conflicto de interés o cuyo patrocinio puede incidir en la credibilidad de los resultados.

Obteniéndose 51 artículos, se procedió con el análisis de títulos y resumen, excluyéndose 8 artículos por no estar relacionados con nuestro tema de estudio. De los 43 artículos restante, se analizó el texto completo y se eliminaron 1 artículo por presentar datos incompletos y 3 que presentaban resultados similares. Finalmente se incluyó 39 artículos de calidad en la revisión bibliográfica.

Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de búsqueda



Fuente: Elaboración propia con base en: estech.shinyapps.io/prisma_flowdiagram/

3. DESARROLLO DEL TRABAJO

3.1. DIABETES MELLITUS TIPO 2

La diabetes mellitus tipo 2 se distingue por manifestar hiperglucemia, donde los pacientes experimentan contribuciones variables de acción y secreción defectuosa de insulina (11). Su patogénesis es comprendida parcialmente, en la cual existen factores genéticos que afectan la liberación y capacidad de respuesta de la insulina, así como factores asociados, entre los cuales están la obesidad y factores ambientales que generan distintas consecuencias (12). Además, el paciente diabético generalmente asocia la expresión de hipertensión y dislipidemia que contribuyen a complicaciones cardiovasculares (13).

Los pacientes diabéticos frecuentemente expresan un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad, sobre todo de origen vascular y cardíaco, así como progresión hacia la enfermedad renal crónica. Hace pocos años, el descenso del riesgo renal y cardiovascular, se centraban en el manejo basado en inhibidores del sistema renina-angiotensina y la regulación de situaciones de riesgo (14). De manera reciente, se ha efectuado el uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) con el objetivo de condicionar defensa a nivel cardio-renal; sin embargo, el efecto antihiperglucemiante es limitado y su riesgo residual es alto. Por ello, generalmente los pacientes requieren de fármacos con efecto hipoglucemiante que no esté adherido al filtrado glomerular, presenten un riesgo significativamente bajo de hipoglicemia y desencadenen una disminución de peso en los diabéticos que se encuentran en sobrepeso/obesidad, proporcionando una defensa renal y cardiovascular, como los agonistas del receptor de GLP-1. En este sentido, la integración de la semaglutida oral ha desencadenado beneficios cardiovasculares probados y con gran aceptación en el perfil de seguridad (14).

En una indagación retrospectiva y observacional en Colombia en el 2019, concluyeron que el 26% de la población estudiada tenían sobrepeso, 21,7% tenían obesidad grado I y 8,7% presentaban obesidad grado II. Además, se estableció una disminución del 37% en las complicaciones microvasculares cuando se reducía un punto porcentual de la HbA1c (15).

En este contexto, el acrecentamiento del compromiso cardiovascular se genera debido a la cronicidad de la fisiopatología de la enfermedad, donde la prevención fundamentada en el control metabólico se enlaza directamente hacia su reducción y retraso de las complicaciones, acrecentando la calidad de vida del enfermo (15).

3.2.RIESGO CARDIOVASCULAR Y DIABETES

El riesgo cardiovascular está definido por la posibilidad de enfrentarse hacia un suceso cardiovascular establecido entre 5 y 10 años (16). Actualmente, la glucemia elevada, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad y tabaquismo se consideran los componentes de riesgo que mayormente constituyen una amenaza cardiovascular (17). La enfermedad cardiovascular (ECV) es habitual en la población mundial y afecta de sobremanera a los adultos mayores de 60 años, induciendo millones de fallecimientos por año, donde la enfermedad cerebrovascular y cardiopatía isquémica son las manifestaciones con mayor frecuencia (17, 18).

Los factores de riesgo predominantes en países subdesarrollados son desconocidos desde hace mucho tiempo y no se encuentran manifestados en la literatura; sin embargo, en un estudio realizado en China, la hiperglucemia se estableció en aproximadamente el 25% de los participantes como factor tradicional de enfermedad cardiovascular (16). Asimismo, en la investigación INTERHEART, la diabetes determinó el 10% de riesgo inminente para presentar de un infarto de miocardio (16). Estudios observacionales en pacientes diabéticos han determinado un riesgo alrededor de 2 a 4 veces mayor de presentar insuficiencia cardiaca en relación a individuos no diabéticos. Además, en Estados Unidos los individuos con diabetes, independientemente de la edad, en casi el 70% padecen de hipertensión arterial (19).

La diabetes representa un elemento de amenaza inminente para la manifestación de enfermedades coronarias, vasculares periféricas y cerebrovasculares, siendo estas patologías cardiovasculares la principal causa de morbimortalidad. La fisiopatología de la enfermedad, promueve hacia la susceptibilidad de manifestar alteraciones cardiovasculares debido a la modificación a nivel de las lipoproteínas y lípidos, desempeñando un rol importante en el desarrollo del riesgo cardiovascular (20). Por tanto, la patología expresa un escenario de muy alto riesgo cardiovascular, aunque no se encuentre ligado a factores de riesgo habituales, como la obesidad, dislipidemia e hipertensión arterial (21, 22).

Aproximadamente en el 75% de los pacientes que fallecen por un evento cerebrovascular, sobre todo por enfermedad coronaria, son diabéticos, considerando que la afección macrovascular o macroangiopatía en la hiperglucemia tiene una incidencia evolutiva temprana. La diabetes se cataloga como un elemento inminente de riesgo para el padecimiento de ECV, provocando alrededor del 20% de las muertes en la población mundial y generalmente se encuentra adherida a distintos componentes de riesgo cardiovascular, donde resalta la dislipidemia e hipertensión

arterial que se expresan entre el 40 y 60% de los pacientes, teniendo un riesgo de amenaza mortal hasta cuatro veces mayor en relación a la población general (22).

Asimismo, las consecuencias de la diabetes a nivel macrovascular, como la enfermedad arterial periférica, coronaria y cerebrovascular, suscitan antes que las microvasculares, presentándose en el 22% de los individuos recién diagnosticados de diabetes. En este caso, se evidencia un aumento del proceso de la inflamación y aterogénesis, produciéndose un tipo de oxígeno reactivo que daña el ADN de la célula y genera la muerte de la misma; además, de disminuir la elaboración de óxido nítrico, teniendo como consecuencia la ausencia de propiedades antiaterogénicas que inhibe la adhesión y agregación plaquetaria, siendo relacionado directamente con la hiperglucemia (22).

En este contexto, es considerado que los individuos diabéticos con historial de 10 años o más de evolución, se equipara a una persona que ha presentado un acontecimiento coronario anterior. Mientras que, los diabéticos con presencia de la patología mayor a 15 años de evolución, se debe considerar el riesgo cardiovascular equivalente a un paciente con prevención secundaria por enfermedad cardiovascular. También, los pacientes que tengan factores de riesgo o lesión de órgano, como la presencia de patología renal, neuropatía, retinopatía e índice tobillo-brazo por debajo de 0,9, son catalogados como pacientes de muy alto riesgo cardiovascular (22).

Asimismo, la resistencia a la insulina incrementa significativamente la incidencia de ECV debido a que genera dislipidemia y presenta disminución de HDLc e hipertrigliceridemia; al igual que la obesidad y sobrepeso que se manifiesta en el 80% de los pacientes diabéticos, considerándose la reducción del peso corporal un factor importante para el manejo de estos pacientes (22). Por ello, se ha determinado una correlación estrecha entre la evolución de la diabetes y la defunción por enfermedad coronaria, creando la necesidad de efectuar medidas preventivas de riesgo cardiovascular en estas personas.

3.3.SEMAGLUTIDA EN LA PREVENCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES

El manejo glucémico inadecuado es un factor que desencadena la posibilidad de desarrollar problemas cardiovasculares en sujetos diabéticos. La resistencia a la insulina puede alterar la señalización de la insulina dentro de las células del miocardio y causar insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y disfunción miocárdica. Por lo tanto, varias entidades reguladoras

han hecho obligatoria la valoración del riesgo cardiovascular en estos individuos para la aprobación de nuevos agentes antidiabéticos como los análogos de GLP-1 (17).

La semaglutida pertenece al grupo de los análogos de GLP-1, que se producen a partir del gen del proglucagón en las células L del intestino delgado, uniéndose al receptor de GLP-1 específico, expresado en varios tejidos como en las células beta pancreáticas, riñones, piel, pulmones, células inmunitarias, corazón, hipotálamo y conductos pancreáticos (18). Esta clase de medicamentos, vincula la absorción de nutrientes del tracto gastrointestinal con la secreción de hormonas pancreáticas, retardando el vaciamiento gástrico, inhibiendo la secreción de glucagón posterior a las comidas y reduciendo la ingesta de alimentos (23).

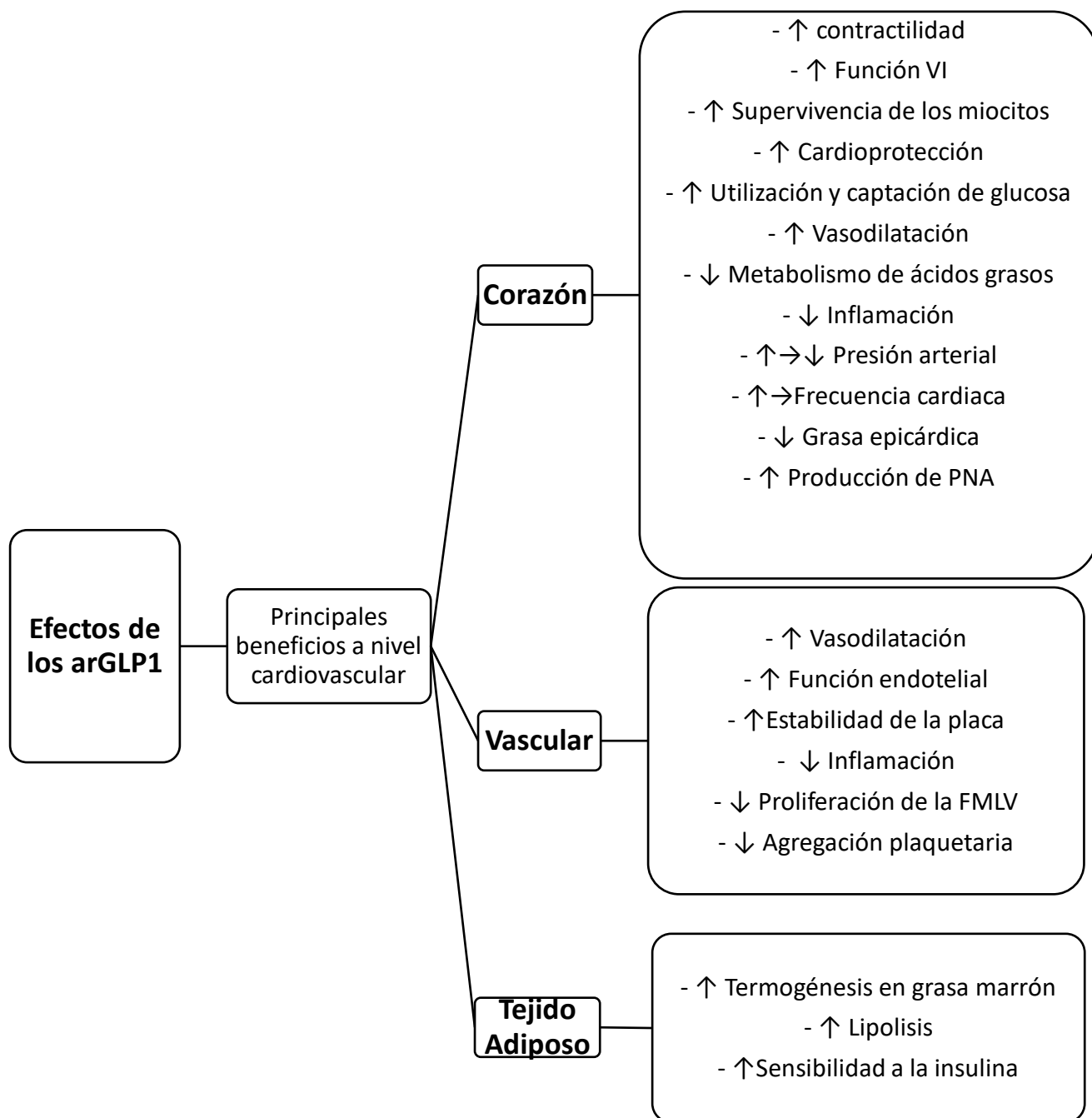


Figura 2: Efectos de los arGLP1 a nivel cardiovascular. Adaptación propia, a partir de fuentes secundarias (24).

En los últimos años, los análogos de GLP-1 como la semaglutida han incursionado con un nivel de evidencia grado A en la terapia del diabético con enfermedad o elementos de riesgo cardiovascular, debido a los principales beneficios a nivel cardiovascular y el tejido adiposo que se expresan en el Gráfico 1 (24).

Los diabéticos manejan un perfil lipídico basado en hipertrigliceridemia, aumento de niveles de colesterol total y sobre todo de lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como una reducción de lipoproteínas de alta densidad (HDL), provocando la constitución de dislipidemia aterogénica en la enfermedad diabética que viabilizan a la persona a establecer un aumento del riesgo cardiovascular. En este caso, el colesterol no HDL es predominante en los diabéticos y representa el colesterol de las partículas aterogénicas (25).

En la mayoría de las poblaciones de estudio, la diabetes cursa con obesidad, puesto que, cumple un rol importante para el impulso de la patología, siendo necesaria la disminución de peso corporal como objetivo terapéutico primordial con la finalidad de reducir el colesterol, triglicéridos, presión arterial, mejora de la función cardíaca y pronóstico general. En este caso, la semaglutida induce la pérdida de peso eficazmente, debido a sus acciones pleiotrópicas, incluida la interacción del sistema nervioso central con los circuitos de recompensa y de alimentación (25).

De acuerdo al estudio de Ugo di Folco y colaboradores (25), la semaglutida mejoró significativamente la reducción del peso corporal y control glucémico. En este ensayo, los resultados mostraron que la HbA1c se redujo entre un 1,1% y un 1,5% con semaglutida de 0,5 mg y entre un 1,4% y un 1,8% con semaglutida de 1mg. Además, existió mejoría significativa del colesterol total, HDL, LDL y no HDL, triglicéridos y presión arterial, debido a niveles bajos de hambre y buen control de la alimentación.

Generalmente los diabéticos tienen mayor riesgo de desencadenar insuficiencia cardíaca (IC), enfermedad de las arterias coronarias (EAC), fibrilación auricular, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica (EAP); así como, una mayor tasa de accidente cerebro vascular no mortal e infarto de miocardio no mortal, siendo estas situaciones mejoradas ante la administración de semaglutida en varios ensayos clínicos que mostraron beneficios por reducciones en el riesgo de oclusión de pequeños vasos (26).

La semaglutida ha expuesto beneficios en la prevención del riesgo accidente cerebrovascular (27). Existen diversos metaanálisis, donde se administraron varios análogos de GLP-1, resaltando la semaglutida al demostrar una deflación del riesgo de muerte o accidente cerebrovascular en diabéticos con enfermedad cerebrovascular establecida (28). En otra indagación, se estableció que el uso de los GLP-1 disminuyó el riesgo de enfrentarse hacia un accidente cerebrovascular isquémico en comparación con placebo y otros fármacos, como la

insulina glargina, glimepirida, sitagliptina e inhibidor del transportador sodio-glucosa 2 (SGLT2) en pacientes diabéticos (29). Además, se ha demostrado que la semaglutida administrada por vía subcutánea promueve un menor grado de aparición de accidentes cerebrovasculares no mortales y la semaglutida por vía oral demostró una disminución relevante en la mortalidad cardiovascular (30, 31).

En los resultados del ensayo Semaglutida Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes (SUSTAIN), en el cual, se administró semaglutida de manera aleatorizada a diabéticos con alto riesgo cardiovascular aterosclerótico (ASCVD), demostrando una reducción del 26% en el riesgo cardiovascular adverso mayor (MACE) y una reducción absoluta de 2,3%, que se compone del accidente cerebrovascular, muerte cardiovascular e infarto de miocardio en comparación con el placebo (32, 33).

La disminución del riesgo en el estudio de SUSTAIN, fue desarrollada por un descenso del 39% en la frecuencia de accidente cerebrovascular y una disminución del 26% en el infarto de miocardio con semaglutida inyectable en comparación con el placebo (32). Además, los resultados de la seguridad cardiovascular en la indagación Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment (PIONEER 6) efectuada con semaglutida oral en pacientes en las mismas condiciones del estudio SUSTAIN, evidenciando una disminución del 21% de MACE y un descenso significativo del 53% en la incidencia de muerte cardiovascular con semaglutida oral en relación al placebo. Ambos ensayos fueron expuestos para demostrar la seguridad cardiovascular, siendo la semaglutida inyectable etiquetada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de USA (FDA) como medicamento indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, muerte cardiovascular e infarto de miocardio en personas con patología cardiovascular establecida y diabetes mellitus (32). También, en la valoración post hoc de SUSTAIN 6, la semaglutida administrada una vez por semana disminuyó el riesgo de MACE en todos los participantes, independientemente del sexo, edad y riesgo cardiovascular inicial (10).

La semaglutida como uno de los mayores exponentes de los GLP-1, posee mecanismos que ejercen funciones antiinflamatorias en los vasos sanguíneos, reducen la expresión local del receptor del producto final de la glicación avanzada, mejoran la estabilidad aterosclerótica, antagonizan los efectos de la angiotensina II y reducen la adhesión de los monocitos (34). Asimismo, a nivel del corazón, contribuyen en la supervivencia de los cardiomiocitos, reduce la hipertrofia cardíaca, mejoran la contractilidad del miocardio y pertenece a uno de los pocos

fármacos que disminuye el espesor de la grasa epicárdica. Al igual, se manifestó una reducción de 1% de HbA1c, presión arterial sistólica, peso corporal, el colesterol LDL y triglicéridos (35).

La acumulación de grasa visceral es un componente clave de la diabetes. La cuantificación y reducción de la grasa visceral representa un enfoque eficaz para identificar pacientes de alto riesgo y reducir su riesgo cardiometabólico. El tejido adiposo epicárdico es mayor en sujetos con DM2 y síndrome metabólico, independientemente de los indicadores tradicionales de grasa corporal (36). En este aspecto, la semaglutida, como modificador del tejido adiposo, en el estudio de Lacobellis y contribuyentes (36), evidenció una reducción significativa del espesor del tejido adiposo epicárdico en las personas que recibieron semaglutida con la dosis de 1 mg de semaglutida después de 12 semanas, lo que representa una reducción del 20 %.

En una indagación expuesta en el anual EASD de la asociación europea, la adición de semaglutida en el grupo estudio, redujo la media de riesgo de la ECV a 10 años en 20% y un aumento aproximado de 1,72 años de vida sin presentarse algún evento cardiovascular. Entre los grupos de edad, se estableció una media de vida libre de enfermedad cardiovascular que oscila entre 0,62 y 2,91 años, donde un hombre de 60 años con características promedio en el grupo experimental, tuvo una reducción de riesgo de enfermedad cardiovascular en 20,8% y alrededor de 2,53 años de vida adicionales sin la presencia de patologías cardiovasculares (37).

De igual modo, en el estudio aleatorizado de SOUL, la seguridad de la semaglutida oral en personas diabéticas y enfermedad cardiovascular establecida a nivel cardiovascular, se demostró en el tiempo de aparición de MACE, es decir, muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio no fatal, hospitalización por isquemia aguda o crónica en extremidades del individuo, posterior a los 5 años (23).

Por otro lado, los efectos secundarios de la semaglutida dentro de los ensayos fueron distintos, donde varios pacientes dejaron el fármaco debido a la aparición de síntomas gastrointestinales transitorios de leves a moderados (náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia y estreñimiento) con aumento del riesgo de enfermedad biliar, siendo necesario que se aplique de manera progresiva la dosis objetivo para buscar la efectividad del fármaco (38).

Asimismo, se mostró una mayor tolerabilidad en administración oral frente a la subcutánea y los síntomas gastrointestinales generalmente desaparecen en los 15 días posteriores al inicio del tratamiento. Así también, se detallaron hipoglucemias poco comunes, aumento del pulso, frecuencia cardíaca y retinopatía diabética en pacientes que utilizaban semaglutida de manera

subcutánea (37). Otros efectos secundarios poco frecuentes son nasofaringitis, dolor de cabeza, infecciones en el tracto urinario, tracto respiratorio superior y elevación de las enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa), que han notificado casos ocasionales de pancreatitis aguda que requieren la interrupción del tratamiento (39).

En general, de acuerdo a los estudios científicos que han estimado la seguridad y eficacia cardiovascular de la semaglutida como exponente de los agonistas de los GLP1, el medicamento se respalda por diferentes meta-análisis con un total aproximado de 60080 pacientes diabéticos con alto riesgo de ECV, donde se observaron efectos beneficiosos relaciones a la disminución del riesgo cardiovascular y mortalidad, sobre todo, en individuos con una edad media aproximada de 66 años, sexo masculino, sobrepeso u obesidad, duración media de diabetes de 15 años, HbA1c de 8%, pacientes con comorbilidades como la insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular aterosclerótica, puesto que, la mayoría de estos pacientes con estas características fueron parte de los estudios (39).

El tratamiento individual orientado al paciente necesita una reevaluación cada 3 a 6 meses, siendo respaldado por el manejo de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 en el informe de consenso de la Asociación Americana de Diabetes 2020 y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes 2019, recomendando el uso de semaglutida siempre que se necesite un mayor control glucémico y reducción necesaria de peso, siendo utilizada inclusive antes de insulina, sobre todo en enfermedades cardiovasculares de naturaleza aterosclerótica (39).

4. CONCLUSIONES

La semaglutida ha mostrado una eficacia notable como estrategia preventiva de complicaciones cardíacas y vasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Este agonista del receptor GLP-1 mejora el control glucémico y proporciona beneficios cardiovasculares significativos. En estudios clínicos como SUSTAIN y PIONEER, la semaglutida demostró la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores, incluyendo el infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Además, la semaglutida favorece la pérdida de peso, mejora el perfil lipídico y presión arterial, siendo factores que contribuyen a su eficacia cardiovascular. Por tanto, este fármaco se posiciona como una opción terapéutica efectiva para la prevención cardiovascular en diabéticos, debido a su enfoque en el control metabólico que se enlaza directamente hacia el retraso y reducción de las complicaciones cardiovasculares, optimizando la calidad de vida del enfermo y siendo respaldada por evidencia robusta de ensayos clínicos.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Robertson RP, Nathan DM, Mulder JE. Type 2 diabetes mellitus: Prevalence and risk factors. *Patogenia de la diabetes*. 2019;22(3).
2. Sánchez Delgado JA, Sánchez Lara NE. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. *Rev Finlay*. 2022;12(2):168-76.
3. Garmendia-Lorena, F. (2022). Situación actual de la prevención de la diabetes mellitus tipo 2. *Acta médica peruana*, 39(1), 51-8.
4. Magliano DJ, Boyko EJ. *IDF Diabetes Atlas*. Bélgica: International Diabetes Federation; 2022. 10 ed.
5. Revueltas-Agüero M, Molina-Esquivel E. La diabetes mellitus como factor de riesgo cardiovascular. *Rev Arch Med Camagüey*. 2022;26.
6. Fralick M, Jenkins AJ, Khunti K, Mbanya JC, Mohan V, Schmidt MI. Global accessibility of therapeutics for diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(4):199-204
7. Pedro-Botet J, Barrios V, Sánchez-Margalet V, Tamargo J, Arrieta F, Gámez JM, Pérez A. Tratamiento de la hipertrigliceridemia con icosapento de etilo en pacientes de alto/muy alto riesgo cardiovascular. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2023;70:51-62.
8. Rojas-Velázquez JM, Giralt-Herrera A, Leiva-Enríquez J, Leiva-Enríquez J. Rol de nuevos fármacos antidiabéticos en prevención cardiovascular e insuficiencia cardíaca. *Clin Invest Arterioscler*. 2021;33(6):314-22.
9. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519-29.
10. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841-851.
11. DeFronzo RA. Patogenia de la diabetes mellitus tipo 2. *Clinicas Medicas*. 2004;88(4):787-835.
12. Laffel L, Svoren B. *Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents*. Waltham, MA: UpToDate; 2013.
13. Amutha A, Mohan V. Diabetes complications in childhood and adolescent onset type 2 diabetes—a review. *J Diabetes Complications*. 2016;30(5):951-7
14. Torres-Rodríguez E, Arévalo H, Suarez I, Vega N. Ensayo del perfil clínico de pacientes atendidos con diabetes mellitus tipo 2 en un programa de reversión. *Rev Fac Med Humana*

- [Internet]. 2021 [citado el 15 de abril de 2024];21(1):124–9. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2308-05312021000100145&script=sci_arttext
15. Gutiérrez-Silverio V, Velázquez-Mendoza S, Gómez-Alonso C. Conocimiento sobre autocuidado y riesgo cardiovascular de pacientes con DM2, derechohabientes de seguridad social en Ciudad Altamirano, Guerrero. *Rev Enferm IMSS*. 2020;27(3):128-38.
 16. Rodríguez AP, Sarria YL, Gálvez RLR, Navas MH. Riesgo cardiovascular global en el consultorio 10 del Policlínico Mártires de Calabazar, Municipio Boyeros. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc*. 2021;27(1):5.
 17. Félix-Redondo FJ, Mera LL, Arrighi PAP, Magana MG, Ramírez-Romero JM, Fernández-Bergés D. Impacto de los factores de riesgo cardiovascular en la población extremeña: aportación de la cohorte HERMEX para una estrategia preventiva. *Aten Primaria*. 2020;52(1):3-13.
 18. Wilson PW. Overview of established risk factors for cardiovascular disease. *UpToDate*. 2018;13.
 19. Bakris G, White WB. Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. *Risk*. 2023;4:5.
 20. Martínez-Hervás S, Real JT, Carmena R, Ascaso JF. Cardiovascular prevention in diabetes mellitus. Is it appropriate to speak of moderate or intermediate risk?. *Clin Investig Arterioscler*. 2024.
 21. Yáñez LMP, López AG, Blanco SR. Diabetes mellitus tipo 2: Consideraciones sobre riesgo cardiovascular y rehabilitación cardiovascular. Primera parte. *CorSalud (Rev Enferm Cardiovasc)*. 2021;13(2):217-28.
 22. McGuire DK, Busui RP, Deanfield J, Inzucchi SE, Mann JF, Marx N, ... Buse JB. Effects of oral semaglutide on cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease and/or chronic kidney disease: Design and baseline characteristics of SOUL, a randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(7):1932-41.
 23. Llopis Almela N. El papel de los agonistas del receptor GLP-1 en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y su repercusión en la pérdida de peso. 2021.
 24. Mendoza AB, Duran NV, Moreno-Pallares E. Diabetes Mellitus tipo 2: Control glucémico y riesgo cardiovascular. *Biociencias*. 2022.

25. Di Folco U, Vallecorsa N, Nardone MR, Pantano AL, Tubili C. Effects of semaglutide on cardiovascular risk factors and eating behaviors in type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*. 2022;59(10):1287-94.
26. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
27. Leiter LA, Bain SC, Hramiak I, Jódar E, Madsbad S, Gondolf T, et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):1-12.
28. McCulloch DK. Management of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Waltham MA: UpToDate; 2012 [cited 2024 Mar 13]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-persistent-hyperglycemia-in-type-2-diabetes-mellitus>.
29. Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 10:CD013650.
30. Banerjee M, Pal R, Mukhopadhyay S, Nair K. GLP-1 Receptor Agonists and Risk of Adverse Cerebrovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108:1806.
31. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834.
32. Jorge De Jesús, M. D. Enfermedad cardio-renal metabólica. 2019.
33. Escobar C, Castro A, Cerezo JFG, Górriz JL, Rebollar JCO, Villar-Taibo R. Abordaje práctico de la semaglutida en el paciente con diabetes tipo 2. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2022;22:1-9.
34. 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. *Nefrología*. 2023;43(4):399-412.
35. Doggrell SA. Will oral semaglutide be used to reduce cardiovascular risk in subjects with type 2 diabetes instead of subcutaneous semaglutide?. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(5):489-492.

36. Iacobellis G, Villasante Fricke AC. Effects of semaglutide versus dulaglutide on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity. *J Endocr Soc.* 2020;4(4).
37. Westerink J, Sommer Matthiessen K, Nuhoho S, Fainberg U, Lyng Wolden M, Visseren F, Sattar N. Estimating cardiovascular disease-free life-years with the addition of semaglutide in people with type 2 diabetes using pooled data from SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Eur Heart J.* 2020;41.
38. Smits MM, Van Raalte DH. Safety of semaglutide. *Frontiers in endocrinology.* 2021;12.
39. Mahapatra MK, Karuppasamy M, Sahoo BM. Semaglutide, a glucagon like peptide-1 receptor agonist with cardiovascular benefits for management of type 2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23(3):521-

6. ANEXOS

Tabla 3: Características bibliométricas de los artículos.

Num eraci ón	Año de publica ción	Autor	Título del estudio	Nombre de la revista	Cuar til	Inclu ido	Excl uido	Motivos de exclusión
1	2019	Roberts on RP, Nathan DM, Mulder JE (1).	Type 2 diabetes mellitus: Prevalence and risk factors.	International Journal of Environment al Research and Public Health	Q2	x		
2	2022	Sánchez Delgado JA, Sánchez Lara NE (2).	Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicacione s.	VacciMonito r	Q4	x		
3	2022	Garmen dia- Lorena, F (3).	Situación actual de la prevención de la diabetes mellitus tipo 2.	Revista Peruana de Medicina Experimenta l y Salud Pública	Q3	x		
4	2022	Maglian o DJ, Boyko EJ (4).	Diabetes Atlas.	Diabetes research and clinical practice	Q1	x		
5	2022	Revuelt as- Agüero M, Molina-	La diabetes mellitus como factor de riesgo cardiovascular .	Revista Cubana de Medicina Tropical	Q4	x		

		Esquivel E (5).						
6	2022	Di Folco, U., Vallecorsa, N., Nardone, M. R., Pantano, A. L., & Tubili, C	Effects of semaglutide on cardiovascular risk factors and eating behaviors in type 2 diabetes.		Q1	x		Datos incompletos
7	2022	Fralick M, Jenkins AJ, Khunti K, Mbanya JC, Mohan V, Schmidt MI (6).	Global accessibility of therapeutics for diabetes mellitus.	Nature Reviews Endocrinology	Q1	x		
8	2023	Pedro-Botet J, Barrios V, Sánchez-Margalec V, Tamarg	Tratamiento de la hipertriglicéridemia con icosapentó en pacientes de alto/muy alto riesgo	Endocrinología, Diabetes y Nutrición	Q3	x		

		o J, Arrieta F, Gámez JM, Pérez A (7).	cardiovascular					
9	2021	Rojas-Velázquez JM, Giralt-Herrera A, Leiva-Enríquez J, Leiva-Enríquez J (8).	Rol de nuevos fármacos antidiabéticos en prevención cardiovascular e insuficiencia cardiaca.	Medicina Clinica	Q3	x		
10	2018	Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al (9).	Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-	The Lancet	Q1	x		

			controlled trial.					
11	2019	Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al (10).	Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes.	New England Journal of Medicine	Q1	x		
12	2004	DeFronzo RA (11).	Patogenia de la diabetes mellitus tipo 2.	Clinical Spine Surgery	Q1	x		
13	2013	Laffel L, Svoren B (12).	Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents.	Health News (Waltham, Mass.)	No asignado	x		
14	2019	Aroda, V. R., Ahmann, A., Cariou, B., Chow, F., Davies, M. J., Jódar, E., ... &	Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: insights from	Diabetes and metabolism	Q1		x	Datos repetidos

		Lingvay , I.	the SUSTAIN 1–7 trials.					
15	2016	Amutha A, Mohan V (13).	Diabetes complications in childhood and adolescent onset type 2 diabetes—a review.	NeuroImage: Clinical	Q1	x		
16	2021	Torres- Rodríguez E, Arévalo H, Suarez I, Vega N (14).	Ensayo del perfil clínico de pacientes atendidos con diabetes mellitus tipo 2 en un programa de reversión.	Revista de la Facultad de Medicina Humana	No asign ado	x		
17	2019	Gutiérrez- Silverio V, Velázquez- Mendoza S, Gómez- Alonso C (15).	Conocimiento sobre autocuidado y riesgo cardiovascular de pacientes con DM2, derechohabien tes de seguridad social en Ciudad Altamirano, Guerrero.	Revista de Enfermería del Instituto Mexicano de Seguridad Social	No asign ado	x		

18	2018	Wilson PW (18).	Overview of established risk factors for cardiovascular disease.	Circulation Research	Q1	x		
19	2020	Félix-Redondo FJ, Mera LL, Arrighi PAP, Magana MG, Ramírez - Romero JM, Fernández-Bergés D (17).	Impacto de los factores de riesgo cardiovascular en la población extremeña: aportación de la cohorte HERMEX para una estrategia preventiva.	Revista Española de Salud Publica	Q3	x		
20	2021	Rodríguez AP, Sarria YL, Gálvez RLR, Navas MH (16).	Riesgo cardiovascular global en el consultorio 10 del Policlínico Mártires de Calabazar, Municipio Boyeros.	Revisat Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular	Q4	x		
21	2014	Bakris G,	Treatment of hypertension	Journal of the	Q2	x		

		Kaplan N, Nathan D, Forman P (19).	in patients with diabetes mellitus.	American Society of Hypertension				
22	2024	Martínez-Hervás S, Real JT, Carmen R, Ascaso JF (20).	Cardiovascular prevention in diabetes mellitus. Is it appropriate to speak of moderate or intermediate risk?.	Clinica e Investigación en Arteriosclerosis	Q3	x		
23	2021	Yáñez LMP, López AG, Blanco SR (21).	Diabetes mellitus tipo 2: Consideraciones sobre riesgo cardiovascular y rehabilitación cardiovascular. Primera parte.	CorSalud (Revista de Enfermedades Cardiovasculares)	No asignado	x		
24	2023	McGuire DK, Busui RP, Deanfield J, Inzucchi	Effects of oral semaglutide on cardiovascular outcomes in individuals with type 2	Diabetes, Obesity and Metabolism	Q1	x		

		SE, Mann JF, Marx N, ... Buse JB (22).	diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease and/or chronic kidney disease: Design and baseline characteristics of SOUL, a randomized trial.					
25	2021	Llopis Almela N (23).	El papel de los agonistas del receptor GLP-1 en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y su repercusión en la pérdida de peso.	Recerca	Q2	x		
26	2022	Mendoza AB, Duran NV, Moreno-Pallares E (24).	Diabetes Mellitus tipo 2: Control glucémico y riesgo cardiovascular	Revista Ciencias de la Salud	Q4	x		
27	2016	Marso SP, Bain	Semaglutide and	New England	Q1	x		

		SC, Consoli A, Eliasche witz FG, Jódar E, Leiter LA, et al (26).	cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes.	Journal of Medicine				
28	2019	Leiter LA, Bain SC, Hramiak I, Jódar E, Madsba d S, Gondolf T, et al (27).	Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial.	Cardiovascular Diabetology	Q1	x		
29	2012	McCulloch DK (28).	Manejo de la hiperglucemia persistente en la diabetes mellitus tipo 2.	Health News (Waltham, Mass.)	No asignado	x		
30	2021	Kanie T, Mizuno A,	Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors,	Cochrane Database of	Q1	x		

		Takaoka Y, et al (29).	glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis.	Systematic Reviews				
31	2023	Banerjee M, Pal R, Mukhopadhyay S, Nair K (30).	GLP-1 Receptor Agonists and Risk of Adverse Cerebrovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	Q1	x		
32	2016	Marso SP, Bain SC, Consoli	Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in	New England Journal of Medicine	Q1	x		

		A, et al (31).	Patients with Type 2 Diabetes.					
33	2019	Jorge De Jesús, M. D (32).	Enfermedad cardio-renal metabólica.	Nefrología	Q3	x		
34	2022	Escobar C, Castro A, Cerezo JFG, Górriz JL, Rebollar JCO, Villar- Taibo R (33).	Abordaje práctico de la semaglutida en el paciente con diabetes tipo 2.	Revista Española de Cardiología Suplementos	Q4	x		
35	2020	Husain, M., Bain, S. C., Jeppese n, O. K., Lingvay , I., Sørrig, R., Treppen dahl, M. B., &	Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk.	Diabetes, Obesity and Metabolism	Q1		x	Datos repetidos

		Vilsbøll, T.						
36	2023	Cases A (34).	Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2.	Nefrología	Q3	x		
37	2020	Doggrel 1 SA (35).	Will oral semaglutide be used to reduce cardiovascular risk in subjects with type 2 diabetes instead of subcutaneous semaglutide?.	Expert Opinion on Biological Therapy	Q1	x		
38	2022	Verma, S., Al-Omran, M., Leiter, L. A., Mazer, C. D., Rasmusen, S.,	Cardiovascular efficacy of liraglutide and semaglutide in individuals with diabetes and peripheral artery disease.	Diabetes, Obesity and Metabolism,	Q1		x	Datos repetidos

		Saeverei d, H. A., ... & Bonaca, M. P						
39	2020	Westeri nk J, Sommer Matthies sen K, Nuhoho S, Fainber g U, Lyng Wolden M, Visseren F, Sattar N (37).	Estimating cardiovascular disease-free life-years with the addition of semaglutide in people with type 2 diabetes using pooled data from SUSTAIN 6 and PIONEER	European Heart Journal	Q1	x		
40	2021	Smits MM, Van Raalte DH (38).	Safety of semaglutide.	Frontiers in endocrinolog y	Q1	x		
41	2022	Di Folco U, Vallecor sa N, Nardone MR, Pantano AL,	Effects of semaglutide on cardiovascular risk factors and eating behaviors in a	Acta Diabetologic a	Q1	x		

		Tubili C (25).	type 2 diabetes.					
42	2020	Iacobellis G, Villasante Fricke AC (36).	Effects of semaglutide versus dulaglutide on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity.	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	Q1	x		
43	2022	Mahapatra MK, Karuppasamy M, Sahoo BM (39).	Semaglutide, a glucagon like peptide-1 receptor agonist with cardiovascular benefits for management of type 2 diabetes.	Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders	Q1	x		

Fuente: Elaboración propia.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Anthony Raúl Henríquez Fares portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0706272143**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación "**Eficacia de la semaglutida en la prevención cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 17 de julio de 2024

F:
Anthony Raúl Henríquez Fares
C.I. **0706272143**