



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

Eficacia y seguridad de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1RA) en prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin enfermedad cardiovascular establecida: una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados

Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) in primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus without established cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL  
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN  
ENDOCRINOLOGÍA

AUTOR

ALESIA ISAMAR JULCA MALCA

ASESOR

SOCORRO DEL PILAR TERESA CORNEJO ARENAS

LIMA – PERÚ

2026



## DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

La egresada:

| Nº | APELLIDOS Y NOMBRES       |
|----|---------------------------|
| 1. | JULCA MALCA ALESIA ISAMAR |

Perteneciente al programa de **SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN ENDOCRINOLOGÍA**, autor del proyecto de investigación titulado: **Eficacia y seguridad de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1RA) en prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin enfermedad cardiovascular establecida: una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados**, el cual ha sido elaborado y aprobado, para optar por el **TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN ENDOCRINOLOGÍA**, bajo la modalidad de **Proyecto de investigación**.

En calidad de docente (s) asesor (es) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

| Nº | APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE         | FACULTAD | NIVEL DE ASESORÍA |
|----|-----------------------------------------|----------|-------------------|
| 1. | CORNEJO ARENAS SOCORRO DEL PILAR TERESA | MEDICINA | Asesor            |

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **25%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3601111189**; fecha de entrega: **24/06/2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 26 de junio del 2026**

Firma del asesor

Nº DNI: **01884584.....**

ORCID: **..0000-0003-5540-8038**

## **2. RESUMEN**

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia a un aumento progresivo del riesgo cardiovascular, incluso en pacientes sin enfermedad cardiovascular previamente establecida, lo que resalta la importancia de estrategias terapéuticas dirigidas a la prevención primaria de eventos cardiovasculares. Objetivo del estudio: Evaluar la eficacia y seguridad de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1RA) en la reducción de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con DM2 sin enfermedad cardiovascular establecida. Diseño del estudio: Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados desarrollados conforme a los lineamientos metodológicos PRISMA 2020. Población y muestra: Adultos de 18 años o más con diagnóstico de DM2 sin antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Procedimientos y técnicas: Se realizará una búsqueda sistemática en PubMed, Scopus, Web of Science, CENTRAL y EMBASE hasta diciembre del 2025. La selección de estudios y extracción de datos serán realizadas por dos revisores independientes, con resolución de discrepancias por consenso. La calidad metodológica será evaluada utilizando la herramienta Revised Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials (RoB2). Análisis estadístico: Se estimarán medidas de efecto mediante hazard ratios (HR) con intervalos de confianza al 95%, empleando modelos de efectos aleatorios. Se evaluará heterogeneidad mediante el estadístico  $I^2$ , y se realizarán análisis por subgrupos. Los desenlaces incluirán eventos cardiovasculares mayores y otros desenlaces cardiovasculares clínicamente relevantes y desenlaces de seguridad, como eventos adversos graves y suspensión del tratamiento debido a

eventos adversos. La certeza de la evidencia será evaluada mediante Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE).

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2; Prevención primaria; Eventos cardiovasculares.

### **3. INTRODUCCIÓN**

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se reconoce como una de las principales enfermedades crónicas asociadas a incremento del riesgo cardiovascular a nivel mundial, incluso en etapas iniciales de la enfermedad y en ausencia de eventos cardiovasculares clínicamente manifiestos (1,2). Este riesgo no es uniforme, sino que se desarrolla de manera progresiva desde fases tempranas, lo que sitúa a una proporción considerable de pacientes dentro de un escenario de prevención primaria durante largos periodos (3). En este contexto, la identificación oportuna de estrategias terapéuticas capaces de modificar el curso de la enfermedad resulta fundamental para reducir la carga de eventos cardiovasculares mayores (MACE).

La fisiopatología que vincula la DM2 con el daño cardiovascular es compleja y multifactorial. Se han descrito alteraciones a nivel vascular y metabólico que incluyen disfunción endotelial, inflamación sistémica de bajo grado, estrés oxidativo y cambios en el metabolismo energético, los cuales contribuyen de manera conjunta al desarrollo de aterosclerosis (4,5). Estos procesos, además, interactúan con factores clínicos frecuentes como hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad, potenciando el riesgo cardiovascular global del paciente diabético (6). En consecuencia, el abordaje

terapéutico moderno ha evolucionado hacia un enfoque integral que trasciende el control glucémico aislado y prioriza la reducción del riesgo cardiovascular global (7).

En los últimos años, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1RA) han adquirido especial relevancia en el manejo integral de la DM2. Este grupo farmacológico ha demostrado beneficios cardiovasculares significativos en ensayos clínicos aleatorizados, lo que ha llevado a su incorporación en diversas recomendaciones internacionales (8-10). Sus efectos potenciales incluyen reducción del peso corporal, mejoría de parámetros metabólicos, modulación de la inflamación, efectos favorables sobre la función endotelial y reducción de múltiples factores de riesgo cardiovascular (11).

No obstante, a pesar de la solidez de la evidencia disponible, la interpretación de estos beneficios en el contexto específico de prevención primaria presenta limitaciones importantes. La mayoría de los ensayos clínicos con GLP-1RA incluyen poblaciones mixtas que combinan pacientes con y sin enfermedad cardiovascular establecida, lo que dificulta aislar el efecto específico de los GLP-1RA en individuos sin antecedentes ateroscleróticos. Asimismo, la evidencia disponible en prevención primaria se encuentra dispersa entre diferentes ensayos clínicos y análisis de subgrupos, lo que limita una valoración integral de su efecto sobre los eventos cardiovasculares mayores en esta población.

Además del beneficio cardiovascular, la evaluación de la seguridad constituye un componente esencial para determinar el balance beneficio-riesgo de los GLP-1RA en

prevención primaria. Aunque estos fármacos presentan un perfil de seguridad generalmente favorable, se han reportado diversos eventos adversos, principalmente gastrointestinales, así como complicaciones pancreatobiliares y otros desenlaces de seguridad que requieren una evaluación sistemática (12,13). Esta consideración resulta especialmente relevante en pacientes sin antecedentes cardiovasculares, en quienes el umbral para aceptar eventos adversos puede ser distinto al de pacientes en prevención secundaria.

En conjunto, la ausencia de una síntesis específica que evalúe simultáneamente los desenlaces de eficacia cardiovascular y seguridad en pacientes con DM2 en prevención primaria representa una brecha importante de conocimiento. Esta limitación dificulta la toma de decisiones clínicas en escenarios donde la prevención de eventos iniciales constituye el objetivo principal del tratamiento. En este sentido, la integración sistemática de la evidencia disponible mediante un metaanálisis que incluya exclusivamente ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con DM2 sin enfermedad cardiovascular establecida permitiría obtener estimaciones más precisas sobre la eficacia y seguridad de los GLP-1RA en esta población.

Considerando todo lo expuesto, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1RA), en comparación con placebo, para la prevención primaria de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en adultos con diabetes mellitus tipo 2 sin enfermedad cardiovascular establecida?

#### **4. OBJETIVOS**

##### **a) Objetivo general:**

-Evaluar la eficacia y seguridad de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1RA), en comparación con placebo, para la prevención primaria de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en adultos con diabetes mellitus tipo 2 sin enfermedad cardiovascular establecida mediante un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados.

##### **b) Objetivos específicos:**

-Estimar el efecto de los GLP-1RA sobre la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en adultos con DM2 sin enfermedad cardiovascular establecida.

-Estimar el efecto de los GLP-1RA sobre desenlaces cardiovasculares secundarios, incluyendo mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular.

-Evaluar la seguridad de los GLP-1RA en adultos con DM2 sin enfermedad cardiovascular establecida mediante la incidencia de eventos adversos graves, suspensión del tratamiento debido a eventos adversos y otros desenlaces de seguridad reportados en los estudios incluidos.

#### **5. MATERIALES Y MÉTODOS**

##### **a) Diseño de estudio:**

El presente estudio se desarrollará como una revisión sistemática con síntesis cuantitativa (metaanálisis) de ensayos clínicos aleatorizados, orientada a evaluar la eficacia y seguridad de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo

1 (GLP-1RA), en comparación con placebo, para la prevención primaria de eventos cardiovasculares mayores en adultos con diabetes mellitus tipo 2 sin enfermedad cardiovascular establecida. La conducción y el reporte del estudio se alinearán con los estándares metodológicos internacionales para revisiones sistemáticas, siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020.

**b) Búsqueda sistemática:**

- **Pregunta PICO:**

-P (Población): Adultos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

-I (Intervención): Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1RA).

-C (Comparación): Placebo.

-O (Desenlace): Incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) durante el período de seguimiento reportado por cada estudio.

-O (Desenlaces de seguridad): incidencia de eventos adversos graves, suspensión del tratamiento debido a eventos adversos y otros desenlaces de seguridad reportados en los estudios incluidos.

- **Hipótesis:**

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1RA), en comparación con placebo, reducen la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en adultos con diabetes mellitus tipo 2 sin enfermedad cardiovascular establecida sin incrementar significativamente la incidencia de eventos adversos graves.

- **Criterios de elegibilidad:**

Se incluirán en el metaanálisis los estudios que cumplan con los siguientes criterios: (ANEXO 1)

- Tipo de estudio

Estudios controlados aleatorizados sin restricción de idioma

- Población

Adultos mayores de 18 años con el diagnóstico confirmado de diabetes mellitus tipo 2, sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida al inicio del estudio; definida como la ausencia de ECV documentada incluyendo:

Infarto agudo de miocardio

Angina estable o inestable

Accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico

Enfermedad arterial periférica

Revascularización coronaria o periférica

- Intervención

Uso de GLP-1 RA administrados en cualquier molécula y dosis aprobada como parte del tratamiento de DM2.

-Comparación

Placebo

-Desenlaces

- Desenlace primario:

La incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) definidos como un desenlace compuesto de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal en pacientes con DM2 sin ECV establecida.

- Desenlaces secundarios:

Los desenlaces secundarios incluirán: Incidencia de mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, infarto fatal o no fatal, accidente cerebrovascular fatal o no fatal.

Los desenlaces de seguridad incluirán la incidencia de eventos adversos graves, suspensión del tratamiento debido a eventos adversos y otros desenlaces de seguridad reportados en los estudios incluidos.

- **Criterios de exclusión:**

Se excluirán los estudios que presenten cualquiera de las siguientes características

-Estudios no aleatorizados, incluyendo estudios observacionales, series de casos, cohorte, registros

-Estudios en los que no sea posible separar los resultados correspondientes a prevención primaria y secundaria o en los que no se disponga de datos específicos para pacientes sin ECV establecida

-Estudios con duración de seguimiento menor a 12 meses

La presencia de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo y obesidad no serán considerados criterios de exclusión, dado que estas condiciones no constituyen ECV establecida, sino que forman parte del perfil de riesgo cardiometabólico característico de la población con diabetes mellitus tipo 2 en prevención primaria.

- **Estrategia de búsqueda:**

Se llevará a cabo una búsqueda estructurada y reproducible en bases de datos biomédicas de amplia cobertura, incluyendo PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, CENTRAL y EMBASE. La identificación de estudios abarcará desde el inicio de cada base hasta diciembre de 2025, sin restricciones relacionadas con el idioma de publicación.

La estrategia de búsqueda se diseñará combinando términos controlados (MeSH) y palabras clave libres relacionadas con diabetes mellitus tipo 2, agonistas GLP-1 y eventos cardiovasculares. Esta estrategia inicial será adaptada a las características específicas de cada base de datos. (ANEXO 2)

- **Selección de estudios:**

Los registros recuperados serán exportados a un gestor bibliográfico para su organización y depuración, eliminando duplicados previos al proceso de selección. Posteriormente, los títulos y resúmenes serán evaluados de manera independiente por dos revisores, aplicando los criterios de elegibilidad previamente definidos. Los

estudios potencialmente relevantes serán analizados a texto completo para confirmar su inclusión. En caso de discrepancias, estas serán resueltas mediante discusión y consenso, con la participación de un tercer evaluador cuando sea necesario.

- **Extracción de datos:**

Se realizará de manera independiente por dos revisores. A partir de los estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad, se extraerán datos de cada ensayo incluyendo características de los participantes, intervención, exposición y desenlaces. Cualquier desacuerdo será resuelto por consenso o, si se requiere, por un tercer autor. (ANEXO 3)

- **Evaluación de riesgo de sesgo:**

Para evaluar la calidad metodológica de los artículos seleccionados se utilizará la herramienta Revised Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials (RoB 2), mediante la cual se evaluarán los siguientes dominios:

- Sesgo derivado del proceso de aleatorización.
- Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.
- Sesgo debido a datos de desenlace faltantes.
- Sesgo en la medición del desenlace.
- Sesgo en la selección del resultado reportado.

Cada estudio será clasificado como de bajo riesgo de sesgo, con algunas preocupaciones o de alto riesgo de sesgo, de acuerdo con los criterios establecidos por la herramienta RoB 2.

### **c) Métodos estadísticos**

- **Análisis estadístico:**

El análisis estadístico se realizará mediante modelos de metaanálisis para estimar el efecto combinado de las intervenciones evaluadas. Las medidas de efecto principales serán los hazard ratios (HR) y sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%, los cuales se extraerán directamente de los análisis primarios de los ensayos clínicos incluidos o de los subgrupos de prevención primaria cuando estos sean reportados de manera explícita. El software que se utilizará será STATA 17.

- **Modelo de síntesis de efectos:**

Dado que se anticipa heterogeneidad clínica y metodológica entre los estudios, se utilizará un modelo de efectos aleatorios según el método DerSimonian y Laird.

- **Heterogeneidad estadística:**

La heterogeneidad entre estudios se evaluará mediante el estadístico I<sup>2</sup> que se interpreta hasta 25% como heterogeneidad baja, 25-50% moderada, 50-75% alta, >75% muy alta. En caso de encontrar heterogeneidad elevada se realizará análisis complementarios para explorar sus posibles fuentes.

- **Análisis por subgrupos:**

En caso de que la información reportada por los estudios lo permita, se realizarán análisis por subgrupos según las características basales de la población y el tipo de desenlace evaluado.

- **Análisis de sensibilidad:**

Para evaluar la validez de los resultados obtenidos se realizará un análisis de sensibilidad. La estrategia que se aplicará es la exclusión de estudios con alto riesgo de sesgo según la herramienta RoB2 para verificar su impacto en el efecto combinado. La persistencia de resultados similares tras la exclusión de este estudio se interpretará como evidencia de alta robustez del metaanálisis.

- **Sesgo de publicación:**

El sesgo de publicación se evaluará mediante la inspección visual del funnel plot.

- **Certeza de la evidencia:**

La certeza de la evidencia para cada desenlace crítico será evaluada mediante la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), clasificándose como alta, moderada, baja o muy baja.

**d) Aspectos éticos:**

Este proyecto será sometido a evaluación y aprobación por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia antes de su ejecución.

Dado que se trata de una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos previamente publicados, no se realizará intervención directa ni recolección de datos en seres humanos, ni se accederá a información individual identificable. Por ello, el estudio se clasifica como de riesgo mínimo.

## **6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: IDF; 2021.

2. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Circulation*. 2016;133(24):2459–2502.
3. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364:829–841.
4. Beckman JA, Creager MA. Vascular complications of diabetes. *Circ Res*. 2016;118:1771–1785.
5. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. *Diabetes*. 2005;54(6):1615–1625.
6. Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, et al. Diabetes mellitus and risk of vascular disease. *Lancet*. 2010;375:2215–2222.
7. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care*. 2024.
8. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–322.
9. 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.
10. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Lancet*. 2019;394(10193):121-30.
11. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2018;27(4):740-756.
12. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):269-75.
13. He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of gallbladder and biliary diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2022;182(5):513-9.

## 7. PRESUPUESTO

Presupuesto: Autofinanciado

| CONCEPTO                         | UNIDAD                  | CANTIDAD | COSTO (s/) |
|----------------------------------|-------------------------|----------|------------|
| Acceso a recursos bibliográficos | Recursos bibliográficos | 5        | 300        |
| Investigador Principal           | Hora                    | 20       | 1000       |
| Software estadístico             | Software Institucional  | 1        | 0          |
| Acceso a internet                | Mes                     | 6        | 360        |
| Laptop                           | Laptop                  | 1        | 0          |
| Movilidad                        | Mes                     | 6        | 300        |
| Total                            |                         |          | 1960       |

Las actividades de selección de estudios, extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo serán realizadas mediante colaboración académica entre investigadores, sin requerir contratación de personal externo ni generar costos adicionales para el proyecto. Por ello, no se contempla presupuesto destinado a la contratación de revisores independientes.

#### 8. CRONOGRAMA

| Actividades 2026                       | Mayo | Junio-<br>julio | Agosto | Setiembre | Octubre -<br>noviembre | Diciembre |
|----------------------------------------|------|-----------------|--------|-----------|------------------------|-----------|
| Elaboración del protocolo              | X    |                 |        |           |                        |           |
| Búsqueda bibliográfica                 |      | X               |        |           |                        |           |
| Selección de estudios                  |      | X               | X      |           |                        |           |
| Extracción de datos                    |      |                 | X      | X         |                        |           |
| Evaluación de riesgo de sesgo          |      |                 |        | X         |                        |           |
| Análisis estadístico<br>(metaanálisis) |      |                 |        | X         | X                      |           |
| Interpretación de resultados           |      |                 |        |           | X                      |           |
| Redacción del informe final            |      |                 |        |           | X                      | X         |
| Revisión y correcciones                |      |                 |        |           |                        | X         |

| Actividades 2026 | Mayo | Junio-<br>julio | Agosto | Setiembre | Octubre -<br>noviembre | Diciembre |
|------------------|------|-----------------|--------|-----------|------------------------|-----------|
|                  |      |                 |        |           |                        |           |

## 9. ANEXOS

### 1. ANEXO 1: PREGUNTA PICO

| Componente                 | Descripción                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P (Población)              | Adultos $\geq 18$ años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (sin antecedente de infarto, ACV, angina, enfermedad arterial periférica o revascularización).                                                                                                                                                                                                                                     |
| I (Intervención)           | Uso de agonistas del receptor GLP-1 en cualquier molécula y dosis aprobada para el tratamiento de DM2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| C (Comparación)            | Placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| O (Desenlace primario)     | Incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE), definidos como un desenlace compuesto de: muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal.                                                                                                                                                                                                                                                                |
| O (Desenlaces secundarios) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalidad por todas las causas</li> <li>- Mortalidad cardiovascular</li> <li>- Hospitalización por insuficiencia cardíaca</li> <li>- Infarto de miocardio (fatal o no fatal)</li> <li>- Accidente cerebrovascular (fatal o no fatal)</li> <li>- Eventos adversos graves</li> <li>- Suspensión del tratamiento debido a eventos adversos</li> <li>- Otros desenlaces de seguridad reportados en los estudios</li> </ul> |

### 2. ANEXO 2: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA CADA BASE

|                                    |                                                                |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA PUBMED | (<br>"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]<br>OR "type 2 diabetes" |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------|

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | OR T2DM<br>)<br>AND<br>(<br>"Liraglutide"<br>OR "Semaglutide"<br>OR "Dulaglutide"<br>OR "Exenatide"<br>OR "Lixisenatide"<br>OR "Albiglutide"<br>OR "Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists"[Mesh]<br>)<br>AND<br>(<br>cardiovascular<br>OR "cardiovascular disease*"<br>OR "cardiovascular event*"<br>OR "cardiovascular outcome*"<br>OR MACE<br>OR "major adverse cardiovascular event*"<br>) AND<br>(<br>"Randomized Controlled Trial"[Publication Type]<br>)<br>NOT<br>(<br>animals[mh] NOT humans[mh]<br>)<br>) |
| ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA WEB OF SCIENCE | TS=("type 2 diabetes" OR T2DM)<br>AND<br>TS=(<br>semaglutide OR liraglutide OR dulaglutide OR exenatide OR lixisenatide<br>OR "GLP-1 receptor agonist*"<br>)<br>AND<br>TS=(<br>MACE<br>OR "major adverse cardiovascular events"<br>OR cardiovascular<br>OR "cardiovascular outcomes"<br>)<br>AND                                                                                                                                                                                                                       |

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | TS=("randomized" OR "randomised" OR "clinical trial")<br>NOT<br>TS=("animal*" OR mice OR rat OR murine)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA EMBASE | ( 'type 2 diabetes mellitus'/exp OR 'type 2 diabetes mellitus' OR t2dm )  AND  ( 'glucagon like peptide 1 receptor agonist'/exp OR 'glp-1 receptor agonist' OR 'glucagon-like peptide-1 receptor agonist' OR liraglutide OR semaglutide OR dulaglutide OR exenatide OR lixisenatide OR albiglutide OR efpeglenatide )  AND  ( 'cardiovascular disease'/exp OR cardiovascular OR 'cardiovascular outcome' OR 'cardiovascular event' OR 'major adverse cardiovascular event' OR MACE )  AND  ( 'randomized controlled trial'/exp OR random* OR placebo ) |

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | OR trial<br>)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA<br>PARA COCHRANE | <p>#1 "type 2 diabetes" OR "type II diabetes" OR T2DM<br/>OR MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2]<br/>explode all trees</p> <p>#2 semaglutide OR liraglutide OR dulaglutide OR exenatide<br/>OR lixisenatide OR albiglutide OR efpeglenatide</p> <p>#3 "GLP-1 receptor agonist*"<br/>OR "glucagon-like peptide-1 receptor agonist*"<br/>OR MeSH descriptor: [Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists] explode all trees</p> <p>#4 #2 OR #3</p> <p>#5 cardiovascular<br/>OR "cardiovascular disease*"<br/>OR "cardiovascular event*"<br/>OR "cardiovascular outcome*"<br/>OR MACE<br/>OR "major adverse cardiovascular event*"</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases]<br/>explode all trees</p> <p>#7 #5 OR #6</p> <p>#8 #1 AND #4 AND #7</p> <p>#9 #8 in Trials</p> |

### 3. ANEXO 3: FORMATO DE EXTRACCIÓN DE DATOS

| Variable    | Definición operativa                          |
|-------------|-----------------------------------------------|
| Autor (año) | Primer autor y año de publicación del estudio |

|                        |                                                                               |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| País / estudio         | País donde se realizó o nombre del ensayo clínico                             |
| Diseño                 | Tipo de estudio (ensayo clínico aleatorizado)                                 |
| N total                | Número total de participantes incluidos                                       |
| Edad media             | Promedio de edad de la población (años)                                       |
| % mujeres              | Proporción de participantes femeninas (%)                                     |
| Población              | Criterios relevantes (DM2 sin ECV establecida)                                |
| Intervención           | Tipo de fármaco (GLP-1RA), dosis y esquema                                    |
| Comparador             | Grupo control (placebo)                                                       |
| Seguimiento            | Duración del estudio en meses                                                 |
| MACE (HR)              | Hazard ratio del desenlace compuesto: muerte CV + IAM no fatal + ACV no fatal |
| Mortalidad total       | HR de muerte por cualquier causa                                              |
| Hospitalización por IC | HR de hospitalización por insuficiencia cardíaca                              |
| Eventos adversos       | Eventos adversos reportados asociados al tratamiento                          |
| Prevención primaria    | Indica si el análisis corresponde a población sin ECV (sí/no)                 |