



# **Consenso Chileno de Sociedades Científicas sobre el uso de Agonistas GLP-1**

---

**Asociación Chilena de Nutrición Clínica, Obesidad y Metabolismo  
Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular  
Sociedad Chilena de Diabetología  
Sociedad Chilena de Obesidad  
Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes  
Sociedad Chilena de Nefrología**

**Agosto 2025**





# Contenido

<b>Resumen</b> .....	3
<b>1. Magnitud del Problema</b> .....	5
<b>2. Mecanismo de Acción AR-GLP-1</b> .....	6
<b>3. Uso clínico</b> .....	7
3.1 Beneficios cardiovasculares.....	7
3.2 Beneficios en insuficiencia cardíaca .....	8
3.3 Beneficios renales .....	8
3.4 Beneficios metabólicos y en obesidad.....	9
3.5 Impacto en salud pública .....	10
<b>4. Áreas de incertidumbre</b> .....	11
<b>5. Uso Práctico de los Agonistas del Receptor GLP-1 en Chile</b> .....	12
5.1 Consejos de Uso.....	12
5.2 Reacciones Adversas Gastrointestinales .....	13
5.3 Reacciones adversas no gastrointestinales.....	15
<b>6. Metodología</b> .....	20
6.1 Uso de la metodología GRADE .....	20
6.2 Reunión presencial y desarrollo del consenso .....	21
6.3 ¿Cómo interpretar las recomendaciones GRADE?.....	21
<b>7. Recomendaciones</b> .....	23
Pregunta 1: Uso de AR-GLP-1 en personas con ERC y DM2.....	23
Pregunta 2: Uso de AR-GLP-1 en personas con ERC y sin DM2.....	26
Pregunta 3: Uso de AR-GLP-1 en personas con DM2 y alto riesgo CV. ....	28
Pregunta 4: Uso de AR-GLP-1 en personas con DM2 para el control glicémico asociado a Metformina en comparación con sulfonilureas. ....	31
Pregunta 5: Uso de AR-GLP-1 en personas con IC con Fracción de Eyección preservada (IC FE <sub>p</sub> ) o levemente reducida (IC FE <sub>l</sub> r) e IMC > 27. ....	34
Pregunta 6: Uso de AR-GLP-1 en personas con obesidad y DM2.....	37
Pregunta 7: Uso de AR-GLP-1 en personas con obesidad sin DM2.....	40
<b>8. Conclusión y llamado a la acción</b> .....	43
<b>9. Referencias</b> .....	45

## Grupo de Trabajo

### Sociedades Convocadas

- Asociación Chilena de Nutrición Clínica, Obesidad y Metabolismo (Achinumet)
- Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (Sochicar)
- Sociedad Chilena de Diabetología (Sochidiab)
- Sociedad Chilena de Obesidad (Sochob)
- Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (Soched)
- Sociedad Chilena de Nefrología (Sochinefro)

### Representantes de la Fundación Pro-Salud Renal

Coordinadores del Consenso : **Dr. Eduardo Lorca**  
**Dra. Tamara Bórquez**

Asesora Experta : **Dra. Magdalena Walbaum**

Coordinador Metodológico : **Dr. Sebastián Cabrera**

Ayudantes Metodológico : **Dr. Mario Hernández**  
**Dra. Sabrina Gómez**

### Panel de expertos

En representación de Achinumet  
- **Dra. Catalina Fuentes**

En representación de Sochob  
- **Dra. Carla Saavedra**

En representación de Sochicar  
- **Dra. Mónica Acevedo**  
- **Dra. Paola Varleta**

En representación de Soched  
- **Dra. María Gabriela Sanzana**  
- **Dr. Javier Vega**

En representación de Sochidiab  
- **Dra. Pamela Belmar**  
- **Dra. Patricia Gómez**

En representación de Sochinefro  
- **Dra. Tamara Bórquez**  
- **Dr. Gustavo Navarro**

*Documento preparado por:*

**Dr. Sebastián Cabrera, Dra. Magdalena Walbaum, Dr. Mario Hernández y Dra. Sabrina Gómez.**

## Resumen

Este consenso multidisciplinario, liderado por seis sociedades científicas chilenas y la Fundación Pro Salud Renal, aborda de manera rigurosa y práctica el uso de AR-GLP-1 en personas con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), Enfermedad Renal Crónica (ERC), Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección preservada (IC FE<sub>p</sub>) y obesidad. Se utilizó la metodología GRADE para evaluar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones, considerando también valores, costos, equidad y factibilidad.

### Recomendaciones clave:

#### 1. Personas con DM2 y ERC:

Recomendación fuerte a favor. Calidad de evidencia alta. Se recomienda el uso de AR-GLP-1 como complemento a terapias como iSGLT-2, IECA/ARA II y ARM, especialmente en quienes tienen VFG >25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y RAC >100 mg/g.

#### 2. Personas con ERC sin DM2:

Recomendación débil a favor. Calidad de evidencia baja. Se sugiere su uso solo si otras terapias efectivas no son suficientes o están contraindicadas.

#### 3. Personas con DM2 y alto riesgo cardiovascular:

Recomendación fuerte a favor. Calidad de evidencia alta. Priorizar en prevención secundaria (antecedente de IAM o ACV), dado el beneficio clínico demostrado.

#### 4. Personas con DM2 para control glicémico asociado a metformina:

Recomendación débil a favor frente a sulfonilureas. Calidad moderada a baja. Se valoran menor riesgo de hipoglicemias, pérdida de peso y beneficios cardiovasculares adicionales.

#### 5. Personas con IC FE<sub>p</sub> e IMC ≥27:

Recomendación fuerte a favor. Calidad de evidencia moderada a alta. Se recomienda semaglutida 2,4 mg/semana como parte de una estrategia integral, junto con iSGLT2 y diuréticos (si son necesarios).

#### 6. Personas con obesidad (IMC ≥30) y DM2:

Recomendación fuerte a favor. Calidad de evidencia moderada a alta. Se recomienda priorizar su uso en personas con comorbilidades como ERC, ICFEn/ICFEI<sub>r</sub>, eventos cardiovasculares previos o contraindicación para cirugía bariátrica.

#### 7. Personas con obesidad sin DM2:

Recomendación débil a favor. Calidad de evidencia moderada. Se sugiere en personas con alto riesgo cardiovascular o que no han respondido a cambios de estilo de vida. Evaluar respuesta a los 3 meses y continuar solo si hay pérdida de peso ≥5%.

**Consideraciones generales:**

- Los AR-GLP-1 ofrecen beneficios comprobados en peso, control glicémico, eventos cardiovasculares y progresión renal.
- Los efectos adversos más comunes son gastrointestinales y manejables con titulación gradual.
- Existe un riesgo aumentado de colelitiasis, especialmente con pérdida rápida de peso; se recomienda ecografía abdominal previa.
- El alto costo limita su acceso en el sistema público; se requiere priorización y políticas públicas claras.
- Se enfatiza el rol de un enfoque multidisciplinario, que incluya una nutrición personalizada, actividad física y salud mental.
- El consenso llama a traducir esta evidencia en decisiones clínicas y de política pública, priorizando el acceso equitativo y sostenido a una terapia eficaz en patologías elevada carga de enfermedad.

# 1. Magnitud del Problema

La **Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)**, la **Insuficiencia Cardíaca (IC)**, la **Enfermedad Renal Crónica (ERC)** y la **obesidad** han alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial, constituyendo un desafío mayor de salud pública. Se estima que un 10,5% de la población adulta global (537 millones de personas) tiene diabetes, una cifra que podría aumentar a 783 millones para 2045. Se estima que alrededor de 33 millones de adultos viven con diabetes en América Latina <sup>(1)</sup>. Paralelamente, más de 650 millones de adultos en el mundo viven con obesidad <sup>(2)</sup>, y la tasa de obesidad en Latinoamérica (24,2% en 2016) es más del doble del promedio mundial (13,1%) <sup>(3)</sup>, con una tendencia sostenida al alza. La IC afecta aproximadamente a 64 millones de personas en todo el mundo, alrededor del 1-2% de los adultos, cifra que aumenta con la edad <sup>(4,5)</sup>. En cuanto a la ERC, su prevalencia global es de un en 9-10% de la población, lo que equivale aproximadamente a unos 700 millones de casos <sup>(6)</sup>. En América Latina, la prevalencia media de ERC es cercana al 10,2% <sup>(7)</sup>, y preocupantemente, la región tiene la tasa de mortalidad por ERC más alta del mundo (siendo esta patología la segunda causa de años perdidos de vida en el continente) <sup>(8)</sup>. Todas estas condiciones se asocian a una alta morbilidad, especialmente de origen cardiovascular y renal, y suelen coexistir, potenciando entre sí sus efectos adversos.

## MAGNITUD DEL PROBLEMA

### Impacto global de enfermedades crónicas



Los **agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR-GLP-1)** han surgido como una nueva opción terapéutica con múltiples ventajas en DM2, obesidad y las enfermedad cardiovascular y renal. Diseñados inicialmente como fármacos para mejorar el control glicémico en la DM2, los AR-GLP-1 también demostraron generar una pérdida de peso significativa, al reducir el apetito y enlentecer el vaciamiento gástrico. Estos agentes tenían efectos metabólicos que hicieron que fueran aprobados específicamente para el tratamiento de la obesidad. Aún más importante, ensayos clínicos a gran escala revelaron beneficios cardiovasculares y renales adicionales, ampliando su utilidad clínica más allá del control glucémico <sup>(9,10)</sup>.

En consecuencia, fármacos como liraglutida, semaglutida y dulaglutida, así como otros en esta clase, se han situado en el papel principal para el enfoque integrado en el tratamiento de la DM2, centrándose particularmente en las personas con comorbilidades cardiovasculares, renales o con obesidad. Además, la aparición más reciente de agonistas duales o triples promete ampliar aún más su utilidad y potenciar su efecto clínico, haciendo que estos tratamientos sean opciones cada vez más relevantes y prometedoras.

## 2. Mecanismo de Acción AR-GLP-1

El **péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)** es una incretina que se produce principalmente en las células L del íleon y colon en respuesta a la ingestión de alimentos, especialmente carbohidratos y lípidos. Su secreción es estimulada por la distensión intestinal y la presencia de nutrientes y glucosa, y es inhibida por somatostatina. Los AR-GLP-1 imitan la acción de este péptido endógeno mediante la unión al receptor GLP-1R, un receptor acoplado a proteína G (Gs), presente en numerosos tejidos. La estimulación del GLP-1R activa una serie de señalizaciones intracelulares que incluye el aumento de AMP cíclico (AMPC), activación de la proteína quinasa A (PKA) y de Epac (*exchange protein directly activated by cAMP*), lo que resulta en cambios de transcripción génica, secreción hormonal y la actividad celular específica. Los GLP-1R se han localizado en el páncreas, particularmente en las células  $\beta$  aumentando la secreción de insulina dependiente de glucosa; también, en el sistema nervioso central, donde controlan la ingesta de alimentos y la sensación de hambre y saciedad; también en el tracto gastrointestinal donde reducen la velocidad de vaciamiento gástrico; también en el miocardio y tejidos endoteliales donde están relacionados con funciones antiinflamatorias y cardioprotectoras; y en los riñones, especialmente en el túbulo proximal y el aparato yuxtglomerular, ayudando a modular los efectos sistémicos de sustancias vasoactivas. Todos estos mecanismos explican su beneficio integral en obesidad, DM2, IC y ERC <sup>(11,12)</sup>.

# MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AR-GLP-1

## Origen y efectos en diferentes órganos



## 3. Uso clínico

### 3.1 Beneficios cardiovasculares

Diversos estudios en DM2 con alto riesgo cardiovascular (p.ej., ensayos SOUL, LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, entre otros) demostraron que el uso de AR-GLP-1 se asocia a reducciones significativas en eventos cardiovasculares mayores. Un metanálisis reciente que integró nueve ensayos aleatorizados (más de 63.000 personas) reportó que los AR-GLP-1 lograron reducir en aproximadamente 14% el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (HR alrededor de 0,86) <sup>(10,13)</sup>.

En particular, se observó una disminución del riesgo de infarto de miocardio no fatal (~10%) y de accidente cerebrovascular (~15%). Asimismo, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas se redujeron de forma significativa (~15% y ~13%

menos, respectivamente) en las personas tratadas con AR-GLP-1 frente a placebo. Estos beneficios se han atribuido tanto a efectos directos (mejoría de la función endotelial, reducción de la inflamación y del estrés oxidativo, entre otros mecanismos) como indirectos (mejor control glicémico y pérdida de peso que mejoran el perfil de algunos factores de riesgo). Los efectos cardioprotectores de los AR-GLP-1 se manifiestan principalmente en la reducción de eventos ateroscleróticos (IAM y ACV), incluso en personas sin diabetes: el reciente ensayo SELECT demostró que en individuos con obesidad (IMC >27kg/m<sup>2</sup>) y enfermedad cardiovascular (sin DM2), la semaglutida 2,4 mg semanal redujo en un 20% el riesgo de muerte cardiovascular, infarto no fatal o ACV no fatal comparado con placebo (HR 0,80; IC95% 0,72–0,90) <sup>(10)</sup>.

Este hallazgo expande la evidencia de protección cardiovascular con AR-GLP-1 a poblaciones más allá de la diabetes, presumiblemente gracias a la marcada pérdida de peso y mejoría metabólica que inducen.

### 3.2 Beneficios en insuficiencia cardíaca

Aunque la principal acción cardiovascular de los AR-GLP-1 se ha observado en la prevención de eventos aterotrombóticos, existen datos que sugieren un impacto favorable –aunque modesto– en insuficiencia cardíaca. En los metanálisis de los ensayos en DM2, la hospitalización por IC se redujo en torno al 10% en las personas tratadas con AR-GLP-1 (HR 0,90; IC 95% 0.83-0.97) <sup>(10)</sup>.

Si bien esta reducción no alcanza la magnitud de la observada con otras terapias (p. ej., los iSGLT2), es relevante señalar que el uso de AR-GLP-1 no incrementa el riesgo de IC y podría ofrecer cierta protección. Adicionalmente, en un contexto específico de IC FEp (un fenotipo frecuente en personas con obesidad y DM2), se ha documentado que los AR-GLP-1 mejoran la capacidad funcional y los síntomas. Por ejemplo, en personas con IC FEp y obesidad, el tratamiento con semaglutida 2,4 mg se asoció con mayor reducción de síntomas y mejor calidad de vida, así como con mejor tolerancia al ejercicio, en comparación con placebo <sup>(14)</sup>.

Esto sugiere que la considerable pérdida de peso inducida por los AR-GLP-1 puede traducirse en disminución de la sobrecarga cardiovascular en personas con cardiopatía por disfunción diastólica. En suma, aunque los AR-GLP-1 no se consideran una terapia de primera línea, dirigida, específicamente a la IC (a diferencia de otras clases), su perfil metabólico beneficioso contribuye indirectamente a un mejor estado cardiovascular general, sin detrimento para las personas con insuficiencia cardíaca estable. Además, se ha planteado la posibilidad de efectos directos de estos fármacos sobre el miocardio y el sistema cardiovascular, más allá de los cambios en los factores de riesgo tradicionales, respaldada por hallazgos en estudios como SELECT, donde se observó una reducción temprana de MACE, sugiriendo un mecanismo adicional de beneficio.

### 3.3 Beneficios renales

Más allá del control glicémico, existe evidencia de que los AR-GLP-1 enlentecen la progresión de la nefropatía diabética y reducen eventos renales mayores. En los ensayos cardiovasculares de DM2, los desenlaces renales compuestos (típicamente progresión a macroalbuminuria, duplicación de creatinina sérica o necesidad de terapia de reemplazo renal) ocurrieron con menor frecuencia en los grupos tratados con agonistas GLP-1. Un metanálisis de 11 ensayos con más de 85.000 personas encontró que, en personas con DM2,

los AR-GLP-1 redujeron en un 18% el riesgo de un desenlace renal compuesto severo (enfermedad renal crónica terminal, reducción  $\geq 50\%$  de la velocidad de filtración glomerular estimada (VFGe) o muerte por causa renal). Asimismo, disminuyeron en  $\sim 16\%$  el riesgo de progresar a falla renal terminal (necesidad de diálisis o trasplante) <sup>(15)</sup>.

Estos datos respaldan que los AR-GLP-1 ejercen efectos renoprotectores, probablemente a través de la mejora del control glicémico y de la reducción de factores de riesgo como la hipertensión y la inflamación, e incluso mediante mecanismos directos en el riñón (receptores GLP-1 en túbulo proximal podrían mediar efectos beneficiosos hemodinámicos). Es importante señalar que los beneficios renales con AR-GLP-1 se observaron principalmente en términos de reducción de albuminuria y disminución de la pendiente de deterioro de la VFGe en etapas iniciales a intermedias de la ERC, complementando la protección ofrecida por otras estrategias renales. En conjunto, el uso de AR-GLP-1 en personas con diabetes y ERC produjo una disminución tanto de eventos cardiovasculares como de progresión a ERC avanzada <sup>(15)</sup>, posicionándolos como una herramienta para mejorar pronóstico renal a largo plazo en DM2. Si bien se requieren más estudios específicos en poblaciones exclusivamente renales, la evidencia actual ya justifica su consideración en personas con DM2 y ERC para disminuir el riesgo de diálisis y otros desenlaces importantes.

### 3.4 Beneficios metabólicos y en obesidad

Como era esperable, los AR-GLP-1 han demostrado una potente eficacia en la mejoría de parámetros metabólicos, que incluye control de la hiperglicemia, reducción de peso corporal, disminución de la presión arterial y optimización del perfil lipídico. En personas con DM2, la monoterapia con un AR-GLP-1 de acción prolongada suele lograr reducciones significativas de hemoglobina glicosilada (HbA1c), frecuentemente del orden de 1% o más, facilitando alcanzar metas glicémicas en forma sostenida. Paralelamente, estos fármacos inducen pérdida de peso mediante la disminución del apetito y la ingesta calórica: en ensayos clínicos de obesidad sin diabetes (p. ej., estudio STEP 1 con semaglutida 2,4 mg), se observó una pérdida de  $\sim 15\%$  del peso corporal inicial en promedio tras 68 semanas de tratamiento, comparado con apenas  $\sim 2\%$  con placebo. Es decir, una diferencia absoluta de aproximadamente 12-13% del peso corporal a favor de semaglutida, con más de la mitad de las personas logrando al menos un 15% de reducción ponderal, algo antes solo alcanzable con intervenciones quirúrgicas. Esta magnitud de pérdida de peso conlleva mejorías clínicas adicionales en dichos estudios, el tratamiento con AR-GLP-1 se asoció a reducciones significativas de la circunferencia de cintura, presión arterial y triglicéridos, así como mejoría de la calidad de vida <sup>(16)</sup>. En personas con obesidad y DM2, la doble acción de estos agonistas (disminución de glucemia y de peso) resulta especialmente beneficiosa para el control integral del síndrome metabólico. Incluso en ausencia de diabetes, la reducción ponderal profunda lograda con AR-GLP-1 se traduce en menor incidencia de nuevas DM2, mejor sensibilidad a la insulina y potencial regresión de esteatosis hepática y mejoría en inflamación en MASLD, evidenciando su impacto metabólico amplio <sup>(17,18)</sup>. Estos efectos metabólicos, junto con la seguridad global favorable, respaldan el uso de AR-GLP-1 como agentes de primera línea en el manejo de la obesidad y como opción preferente en personas con DM2 que también presentan sobrepeso/obesidad o requieren reducir riesgo cardiovascular.

### 3.5 Impacto en salud pública

La suma de los beneficios mencionados tiene importantes implicancias a nivel poblacional. La incorporación de AR-GLP-1 en el manejo de personas con DM2 y comorbilidades permite prevenir eventos mayores (IAM y ACV) que antes hubieran ocurrido con mayor frecuencia, así como retrasar la necesidad de diálisis o trasplante renal y posiblemente evitar descompensaciones cardíacas con necesidad de hospitalización. Por ejemplo, por cada 1.000 personas con diabetes de alto riesgo tratados durante ~5 años con estas moléculas (ya sea un AR-GLP-1 o un iSGLT2), se estima que se pueden evitar 24 a 48 muertes adicionales en comparación con terapias tradicionales <sup>(19)</sup>. De igual modo, la reducción de hospitalizaciones por complicaciones cardiovasculares y renales se traduce en menor carga asistencial y costos sanitarios.

En términos de salud pública, el uso extendido de AR-GLP-1 podría contribuir a disminuir la mortalidad prematura ligada a enfermedades crónicas no transmisibles y a mejorar la calidad de vida de la población con obesidad y DM2, al reducir eventos incapacitantes como ACV o amputaciones. Si bien aspectos como el costo de estos fármacos y la accesibilidad son consideraciones relevantes, los ahorros potenciales por complicaciones evitadas y la ganancia en años de vida saludables sugieren un impacto positivo. No obstante, dicho ahorro debe ser aún demostrados con estudios específicos de costo-efectividad, aunque es posible que, con una reducción en los precios de estas moléculas, el tratamiento pueda llegar a ser costo efectivo. Todo lo anterior nos dice que, los AR-GLP-1 representan una intervención con beneficios clínicos comprobados que, implementada adecuadamente, puede aliviar la carga de enfermedad de la DM2, la obesidad y sus complicaciones cardiovasculares y renales en nuestra sociedad.

#### USOS CLÍNICOS DE LOS AR-GLP-1

##### Beneficios terapéuticos en múltiples condiciones



## 4. Áreas de incertidumbre

Pese a la sólida evidencia sobre los beneficios de los AR-GLP-1 en diabetes tipo 2, obesidad y eventos cardiovasculares mayores, persisten áreas relevantes de incertidumbre. Una de ellas es su rol en la **Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección reducida (IC FEr)**. A diferencia de los iSGLT2, que han mostrado reducciones claras en hospitalizaciones y mortalidad en IC FEr, los AR-GLP-1 no han evidenciado beneficios consistentes en esta población. De hecho, metaanálisis recientes que incluyen estudios como FIGHT y EXSCEL han sugerido que su uso podría asociarse incluso a un mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, por lo que su utilización en este contexto debe ser evaluada con cautela <sup>(20)</sup>. De igual manera, el uso de AR-GLP-1 en ERC no diabética carece de respaldo suficiente, ya que los beneficios renales reportados en los ensayos derivan principalmente de cohortes con DM2, y se desconoce si estos efectos pueden extrapolarse a personas sin diabetes <sup>(15)</sup>.

Otra área de debate es la comparación con cirugía bariátrica, especialmente en personas con obesidad severa. Aunque estudios como STEP-1 han demostrado pérdidas ponderales cercanas al 15% con semaglutida, estas cifras siguen siendo inferiores a las logradas con cirugía bariátrica, la cual también presenta mayor tasa de remisión de diabetes y beneficios metabólicos sostenidos <sup>(16,21)</sup>. Finalmente, un aspecto crítico es el uso crónico del tratamiento y su alto costo, que puede limitar la accesibilidad y la adherencia a largo plazo, especialmente en sistemas de salud públicos o en poblaciones vulnerables. Si bien los beneficios clínicos son claros, se requieren estudios de costo-efectividad a largo plazo que evalúen el impacto real del tratamiento en términos de años de vida ajustados por calidad de vida (**QALY**, del inglés *-Quality-Adjusted Life Year-*) y sostenibilidad financiera de su uso crónico, pensando en un país pequeño como Chile.

### ÁREAS DE INCERTIDUMBRE DE LOS AR-GLP-1

Puntos clave que requieren mayor evidencia

<p> <b>IC FEr</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li> No hay beneficio claro</li> <li> <b>Possible mayor riesgo de hospitalización</b></li> <li> Usar con cautela</li> </ul>	<p> <b>ERC sin DM2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li> Falta evidencia directa</li> <li> Beneficios demostrados solo en DM2</li> <li> Se necesitan estudios específicos</li> </ul>
<p> <b>Cirugía vs AR-GLP-1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li> Pérdida de peso menor (15% vs 25%)</li> <li> Menor remisión de diabetes</li> <li> Beneficios sostenidos con cirugía</li> </ul>	<p> <b>Costo y Accesibilidad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Alto costo</b></li> <li> Uso crónico limita accesibilidad</li> <li> Faltan estudios de costo-efectividad</li> </ul>

## 5. Uso Práctico de los Agonistas del Receptor GLP-1 en Chile

En Chile, los AR-GLP-1 disponibles incluyen (tabla 1):

- Liraglutida: Administración subcutánea diaria.
- Dulaglutida: Administración subcutánea semanal.
- Semaglutida: Disponible para administración subcutáneas semanal u oral diaria.

**Tabla 1: Agonistas del receptor GLP-1 disponibles en Chile: presentaciones, uso e indicaciones aprobadas**

Nombre genérico	Nombre comercial	Presentaciones disponibles	Vía de administración	Indicaciones aprobadas en Chile
<b>Liraglutida</b>	Victoza®	Lápiz precargado de 6 mg/ml; dosis de 0.6 mg, 1.2 mg y 1.8 mg	Subcutánea diaria	DM2 en adultos y niños desde 12 años
	Saxenda®	Lápiz precargado de 6 mg/ml; dosis diaria de 0.6 mg, 1.2 mg, 1.6 mg, 2.4 mg y 3 mg	Subcutánea diaria	Control de peso en adultos con IMC $\geq 30$ o $\geq 27$ con comorbilidades. A partir de 12 hasta 18 años y peso corporal más de 60 kg con obesidad por corte IMC de IOTF.
<b>Semaglutida</b>	Ozempic®	<b>Lápiz de 2 mg</b> para dosis semanales de 0.25 mg y 0.5 mg; <b>Lápiz de 4 mg</b> para dosis de 1 mg/semana	Subcutánea semanal	DM2 en adultos
	Rybelsus®	Comprimidos de 3 mg, 7 mg y 14 mg	Oral diaria	DM2 en adultos
<b>Dulaglutida</b>	Trulicity®	Lápiz precargado de 1.5 mg/0.5 ml	Subcutánea semanal	DM2 en adultos

### 5.1 Consejos de Uso

- **Administración:** Los AR-GLP-1 de administración subcutánea se inyectan en el abdomen, muslo o parte superior del brazo. Es fundamental rotar los sitios de inyección para minimizar el riesgo reacciones locales como alergia, prurito, hematomas o dolor.
- **Dosificación:** La dosificación varía según el fármaco específico. Es esencial seguir las recomendaciones del fabricante. En general, se recomienda iniciar con dosis bajas y escalar lentamente, con el objetivo de reducir el riesgo de reacciones adversas, especialmente las gastrointestinales.

- **Almacenamiento:** Conservar los medicamentos en refrigeración (entre 2°C y 8°C) antes de su primer uso. Algunos pueden mantenerse a temperatura ambiente después de abiertos, según las especificaciones del producto.
- **Educación:** Capacitar en la técnica de inyección adecuada, manejo de posibles efectos adversos y reconocimiento de signos de hipoglucemia, especialmente si se usan en combinación con otros antidiabéticos.

## 5.2 Reacciones Adversas Gastrointestinales

Los AR-GLP-1 son eficaces en el manejo de DM2 y obesidad, pero su uso se asocia frecuentemente a efectos adversos gastrointestinales (EA-GI), principalmente náuseas (15–50%), vómitos (5–20%), diarrea (5–25%) y constipación (4–35%). Estos eventos ocurren sobre todo durante la fase de escalamiento de dosis, suelen ser leves a moderados y transitorios, pero pueden motivar abandono del tratamiento (1.6–6% en estudios clínicos) <sup>(22)</sup>.

### Factores de riesgo para EA-GI:

- Dosis iniciales altas o escalamiento rápido.
- Obesidad con dosis altas (mayor frecuencia de síntomas).
- Uso concomitante de metformina u omeprazol (potencian diarrea).
- Edad ≥75 años (riesgo de sarcopenia por hiporexia prolongada).
- Enfermedad renal crónica y neuropatía autonómica (mayor riesgo de gastroparesia).

### Estrategias para minimizar EA-GI:

- **“Start low, go slow”:** iniciar con dosis mínimas y aumentar gradualmente según tolerancia.
- Mantener la dosis previa si hay síntomas hasta que se resuelvan.
- Considerar dosis de mantención menores a la recomendada.
- Suspender temporalmente si los efectos adversos son severos, reiniciando luego a dosis más baja.
- Considerar cambio de fármaco o vía de administración si persisten los efectos adversos.

### Consejos prácticos para pacientes:

- **Hábitos alimentarios:** comer lento, evitar acostarse tras comer, fraccionar comidas, evitar grasas, aliños, comidas dulces o picantes, bebidas gaseosas o con edulcorantes “-ol”.
- **Náuseas:** consumir alimentos suaves como galletas, jengibre, evitar olores fuertes.
- **Vómitos:** hidratación continua, comidas pequeñas y frecuentes.
- **Diarrea:** evitar lácteos, fibras insolubles, bebidas deportivas; usar probióticos o loperamida si es necesario.
- **Constipación:** aumentar ingesta hídrica, fibra, actividad física; considerar laxantes suaves.

- **Síntomas persistentes:** evitar líquidos durante las comidas, y notificar al equipo de salud si persisten a pesar de las recomendaciones.

#### **Rol del profesional de salud:**

- Educar antes de iniciar tratamiento.
- Monitorear tolerancia y ajustar escalamiento según síntomas.
- Ofrecer manejo sintomático (antieméticos, laxantes, etc.).
- Evaluar y tratar factores asociados como sarcopenia o enfermedad gastrointestinal previa.

Los AR-GLP-1 presentan un buen perfil de seguridad cuando se inician con dosis bajas y se ajustan progresivamente según la tolerancia individual. Este enfoque permite reducir efectos adversos iniciales y favorecer la continuidad del tratamiento. No obstante, es importante tener presente que los beneficios clínicos reportados en estudios —particularmente sobre control metabólico, progresión de enfermedad renal y eventos cardiovasculares— se alcanzaron con dosis específicas. Por ello, el uso prolongado de dosis inferiores puede no garantizar el efecto terapéutico esperado.

#### **Sick Day**

Durante episodios agudos de enfermedad o descompensación clínica —lo que en la práctica se conoce como “*sick day*”—, es fundamental evaluar la suspensión transitoria de ciertos medicamentos utilizados habitualmente en personas con síndrome cardiorrenometabólico. Los AR-GLP-1, si bien no suelen provocar hipoglicemia por sí solos, pueden acentuar la intolerancia gastrointestinal o la deshidratación en este contexto. Cuando se usan en combinación con metformina, iSGLT2, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II), el riesgo de daño renal agudo o de acidosis metabólica puede aumentar. En estos casos, se recomienda suspender temporalmente estos medicamentos hasta que se resuelva el cuadro agudo, manteniendo una hidratación adecuada y reevaluando su reinicio clínicamente una vez estabilizado <sup>(23)</sup>.

# AR-GLP-1: ASPECTOS PRÁCTICOS

## Información clave para su uso clínico

**Disponibles en Chile**

- Liraglutida
- Semaglutida
- Dulaglutida
- Versiones **subcutáneas y orales**

**Dosis**

- ↓ Iniciar con **dosis bajas**
- ↗ **Aumentar gradualmente**
- 🛡️ Mejorar **tolerancia**
- 🕒 Titulación **lenta**

**EA gastrointestinales**

- Náuseas**
- Vómitos**
- 🚽 **Diarrea**
- ⚠️ **Constipación**
- 🕒 Usualmente **transitorios**

**Prevención**

- 🕒 **Escalamiento lento**
- 🍎 **Educación alimentaria**
- 👂 **Manejo sintomático**
- 👤 **Seguimiento cercano**

**Efectividad**

- ❤️ Beneficios **cardio-metabólicos**
- ✅ Se logran con **dosis adecuadas**
- ❌ No con **dosis bajas prolongadas**
- 🎯 Importancia de **dosis óptimas**

**Sick day**

- 🔔 En episodios **agudos o descompensación clínica**
- 🛑 Suspender **AR-GLP-1, metformina, iSGLT2, IECA, ARA-II**
- ⚠️ Riesgo aumentado de **daño renal o acidosis metabólica**
- 💧 Mantener **hidratación y reevaluar reinicio al estabilizar**

## 5.3 Reacciones adversas no gastrointestinales

Los AR-GLP-1, ampliamente utilizados en DM2 y obesidad, se han asociado a eventos adversos no gastrointestinales infrecuentes, pero clínicamente relevantes. A continuación, se presenta un resumen enfocado en litiasis biliar, pancreatitis, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides y retinopatía diabética, destacando la evidencia disponible y recomendaciones preventivas.

### Litiasis vesicular (colelitiasis y colecistitis)

La relación entre el uso de AR-GLP-1 y el riesgo de eventos biliares ha sido constantemente reportada en la literatura reciente, particularmente en estudios enfocados en pérdida de peso. Un metaanálisis reciente de 76 ensayos clínicos aleatorizados que incluyó a más de 103.000 personas mostró un aumento significativo del riesgo de litiasis vesicular y colecistitis asociado a estos fármacos, con un riesgo relativo (RR) global de 1,30 (IC95%: 1,23–1,52) en comparación con el grupo control. Este efecto fue más pronunciado en estudios enfocados en pérdida de peso, donde se utilizaron dosis altas como liraglutida 3,0 mg o semaglutida 2,4 mg, alcanzando un RR de 1,56 (IC95%: 1,29–1,89) para colelitiasis y de 1,64 (IC95%: 1,23–2,18) para colecistitis <sup>(24)</sup>. Desde un punto de vista fisiopatológico, se ha demostrado que los AR-GLP-1 reducen la motilidad vesicular al inhibir la respuesta a la colecistoquinina, disminuyendo el vaciamiento de la vesícula biliar y promoviendo estasis biliar, un fenómeno que favorece la formación de

cálculos <sup>(25)</sup>. A esto se suma el impacto metabólico de la pérdida de peso rápida, que genera una sobresaturación de colesterol en la bilis, potenciando aún más el riesgo de litiasis <sup>(26)</sup>.

Aunque la magnitud del riesgo absoluto es baja, estos hallazgos llaman a considerar con mayor atención los antecedentes biliares previos y la velocidad de pérdida de peso al momento de prescribir estos fármacos, especialmente en el contexto de manejo de la obesidad.

**Prevención:** Evitar en personas con antecedentes de litiasis activa. Informar síntomas como dolor en hipocondrio derecho o fiebre. Monitorizar durante pérdida de peso rápida. Se recomienda ecografía abdominal antes de inicio de terapia con AR-GLP-1.

### **Pancreatitis**

La posible asociación entre el uso de AR-GLP-1 y la aparición de pancreatitis ha sido explorada en múltiples estudios. La inquietud surgió a partir de reportes iniciales con exenatida, que motivaron investigaciones regulatorias y estudios observacionales de farmacovigilancia. Aunque estos estudios han mostrado una desproporción en las notificaciones espontáneas de pancreatitis en usuarios de AR-GLP-1, la evidencia clínica controlada no ha confirmado una relación causal. Un metaanálisis de 21 ensayos clínicos con semaglutida no mostró diferencias significativas en la incidencia de pancreatitis aguda frente a placebo o comparadores activos, sugiriendo un **riesgo bajo en condiciones controladas** <sup>(27)</sup>. De forma complementaria, estudios observacionales ajustados por comorbilidades han encontrado tasas similares de pancreatitis en usuarios de AR-GLP-1 comparado con otros antidiabéticos, lo que apoya la hipótesis de que la DM2, y no el fármaco, podría explicar parte de las observaciones detectadas <sup>(28)</sup>.

Desde un enfoque fisiopatológico, se ha propuesto que algunos AR-GLP-1 podrían inducir cambios subclínicos en la función pancreática exocrina, pero estos hallazgos no se han correlacionado con un aumento significativo de eventos clínicos adversos. Además, tanto la FDA como la EMA han revisado la información de riesgo de pancreatitis y no han confirmado un riesgo aumentado, aunque recomiendan una vigilancia clínica prudente <sup>(29)</sup>.

A pesar de la baja incidencia reportada, se sugiere tener precaución en personas con antecedentes de pancreatitis idiopática o recurrente. El balance entre riesgo y beneficio debe considerarse especialmente en personas con factores de riesgo pancreático.

**Prevención:** Evitar en personas con historia de pancreatitis. Educar sobre síntomas como dolor abdominal persistente, náuseas o vómitos. Ante sospecha clínica, suspender el fármaco y realizar estudio diagnóstico.

### **Cáncer pancreático**

El riesgo de cáncer pancreático asociado al uso de AR-GLP-1 ha sido motivo de análisis en múltiples estudios clínicos y observacionales. A diferencia de los datos iniciales derivadas de bases de farmacovigilancia, la evidencia actual no respalda una relación causal. Numerosos estudios observacionales de gran tamaño no han encontrado una mayor incidencia de cáncer pancreático en usuarios de AR-GLP-1 en comparación con otros tratamientos antidiabéticos. Un estudio de cohorte reciente, con más de 500.000 personas, no mostró diferencias en la incidencia acumulada de cáncer pancreático a 5 y 7 años entre usuarios de AR-GLP-1 e insulina basal. La tasa fue prácticamente igual en ambos grupos, lo que sugiere ausencia de un efecto detectable en condiciones de uso real <sup>(30)</sup>.

Adicionalmente, los ensayos clínicos controlados de larga duración, incluidos los estudios con desenlace cardiovasculares, no han reportado un aumento significativo en la incidencia de neoplasias pancreáticas en comparación con placebo u otros fármacos <sup>(31)</sup>. Estos hallazgos, consistentes en distintos diseños y poblaciones, apoyan la seguridad de los AR-GLP-1 respecto al riesgo de cáncer pancreático.

Pese a la evidencia actual, se recomienda mantener una actitud vigilante ante síntomas persistentes o atípicos que sugieran neoplasia pancreática.

**Prevención:** No se requieren restricciones específicas en relación con el cáncer pancreático en ausencia de factores de riesgo individuales. En personas con historia familiar o predisposición genética conocida, puede considerarse vigilancia clínica individualizada.

### **Cáncer de tiroides (carcinoma medular y otros)**

Desde su desarrollo, los AR-GLP-1 han estado asociados a un riesgo teórico de carcinoma medular de tiroides (CMT), basado en estudios preclínicos en roedores que mostraron hiperplasia de células C y tumores tiroideos bajo exposición prolongada a GLP-1 RA <sup>(32)</sup>. Este hallazgo motivó que la FDA impusiera una advertencia de “*black box*”, contraindicado su uso en personas con antecedentes personales o familiares de CMT o Neoplasia Endocrina Múltiple 2 (NEM2) <sup>(33)</sup>. Sin embargo, la relevancia de estos datos en humanos es incierta, dado que las células C humanas expresan muchos menos receptores GLP-1 y la estimulación prolongada no aumenta la concentración de Calcitonina en humanos <sup>(34)</sup>.

La evidencia clínica disponible no ha demostrado un aumento significativo del riesgo de cáncer tiroideo. Ensayos clínicos con seguimientos prolongados no han encontrado diferencias relevantes frente a placebo. Un estudio francés reciente reportó un posible aumento del riesgo de CMT (HR 1,78. IC95% 1,04-3,05) y de todos los cánceres de tiroides (HR 1.58, 95% CI 1.27-1.95) <sup>(35)</sup>. Sin embargo, un estudio de cohorte no evidenció un incremento en la incidencia de cáncer de tiroides tras un seguimiento de casi 4 años con el uso AR-GLP-1 versus DPP-4i <sup>(36)</sup>.

Metaanálisis han llegado a conclusiones variables: uno sugiere un leve aumento del riesgo <sup>(37)</sup>, mientras que otro no encontró diferencia frente a placebo <sup>(38)</sup>. La EMA, en su revisión más reciente, concluyó que la evidencia actual no respalda una relación causal entre AR-GLP-1 y cáncer tiroideo, recomendando continuar con la vigilancia, pero sin modificar la ficha técnica de estos fármacos <sup>(39)</sup>.

**Prevención:** El uso de AR-GLP-1 está contraindicado en personas con antecedentes de CMT o MEN2. En otros casos, no se requieren estudios de rutina, pero es aconsejable realizar una evaluación tiroidea basal y educar sobre síntomas sospechosos. Hallazgos como nódulos tiroideos deben estudiarse según protocolos habituales.

### **Retinopatía diabética**

Los AR-GLP-1, particularmente semaglutida, han sido asociados a un mayor riesgo de progresión de la retinopatía diabética en un subgrupo específico. En un análisis combinado de los estudios SUSTAIN 6 y PIONEER 6, se observó un aumento significativo en las complicaciones por retinopatía en personas tratadas con semaglutida, con un HR de 1,76 (IC95%: 1,12–2,77) frente a placebo. Este efecto fue más evidente durante los primeros meses de tratamiento, en personas con retinopatía diabética preexistente

moderada o severa, y en quienes presentaron una reducción rápida y pronunciada de la hemoglobina glicosilada. La hipótesis más plausible no apunta a un efecto tóxico directo, sino a un fenómeno transitorio vinculado al cambio metabólico abrupto <sup>(40)</sup>. En línea con estos resultados, al menos dos metaanálisis recientes de ensayos clínicos no observaron un aumento del riesgo global de retinopatía con AR-GLP-1. Uno de los estudios encontró que uso de AR-GLP-1 se asoció con un mayor riesgo de retinopatía diabética temprana (RR 1,31; IC95%: 1,01–1,68) y eventos oculares iniciales (RR 1,29; IC95%: 1,01–1,66) comparado con placebo, pero con menor riesgo de retinopatía avanzada versus insulina (RR 0,38; IC95%: 0,15–0,98); estos efectos variaron según el fármaco específico (principalmente albiglutida) y las características clínicas de las personas <sup>(41,42)</sup>.

**Prevención:** Antes de iniciar tratamiento con GLP-1 RA, se recomienda realizar una evaluación oftalmológica basal, especialmente en personas con diabetes de larga evolución. En quienes presentan retinopatía no proliferativa moderada o severa, es aconsejable evitar reducciones rápidas de la HbA1c y asegurar un seguimiento oftalmológico estrecho. La educación sobre síntomas de alarma visual sigue siendo una estrategia clave para la detección temprana de complicaciones.

**Tabla 2: Riesgos no gastrointestinales de GLP-1 RA y prevención recomendada**

Evento Adverso	Evidencia de Riesgo en Humanos	Recomendación / Prevención
<b>Litiasis vesicular</b>	Aumento moderado (RR ~1.3–1.6)	Evitar en personas con litiasis activa. Monitorizar durante pérdida de peso rápida.
<b>Pancreatitis aguda</b>	No confirmado en RCTs; riesgo bajo	Evitar en antecedentes de pancreatitis idiopática. Educar signos de alarma.
<b>Cáncer pancreático</b>	No hay aumento en estudios clínicos	Vigilancia clínica habitual. No se requiere tamizaje específico.
<b>Cáncer de tiroides (CMT)</b>	Riesgo teórico, no confirmado	Contraindicado en CMT o MEN2. Evaluación basal y educación clínica.
<b>Retinopatía diabética</b>	Riesgo aumentado en formas moderadas/severas y con reducción rápida de HbA1c HR 1,76 (IC95%: 1,12–2,77); RR 1,31 (IC95%: 1,01–1,68) posible efecto protector en estadios avanzados vs insulina RR 0,38 IC95%: 0,15–0,98).	Evaluación oftalmológica basal; evitar descenso brusco de HbA1c; seguimiento visual estrecho.

El perfil de seguridad no gastrointestinal de los AR-GLP-1 es, en general, favorable. Las señales de riesgo descritas —como litiasis vesicular, pancreatitis, cáncer pancreático, cáncer tiroideo y retinopatía diabética— han sido motivo de análisis riguroso. Si bien algunos riesgos teóricos persisten, como el carcinoma medular de tiroides en personas genéticamente predisuestas, o eventos de retinopatía en personas con enfermedad ocular preexistente y descensos rápidos de HbA1c, la evidencia clínica actual no ha demostrado una relación causal sólida con la mayoría de estos eventos. Con una evaluación basal adecuada y una vigilancia clínica razonable, los beneficios de los AR-GLP-1 superan ampliamente estos riesgos potenciales en la práctica habitual.

# RIESGOS NO GI DE LOS AR-GLP-1

## Consideraciones de seguridad más allá del tracto gastrointestinal

<h3>Litiasis biliar</h3> <ul style="list-style-type: none"><li>▲ Riesgo <b>moderado</b></li><li>📄 Especialmente con <b>pérdida rápida de peso</b></li><li>📄 Y <b>dosis altas</b></li><li>🚫 <b>Evitar</b> en litiasis activa</li><li>🔍 <b>Monitorizar</b> durante tratamiento</li></ul>	<h3>Pancreatitis</h3> <ul style="list-style-type: none"><li>🔍 Relación <b>no confirmada</b></li><li>📄 Riesgo <b>bajo</b> según estudios</li><li>🕒 <b>Precaución</b> si hay antecedentes</li><li>⏸ <b>Suspender</b> si dolor abdominal persistente</li><li>🔍 <b>Evaluar</b> síntomas</li></ul>	<h3>Cáncer pancreático</h3> <ul style="list-style-type: none"><li>❌ <b>No demostrado</b> aumento de riesgo</li><li>📄 Según <b>estudios clínicos</b></li><li>🔍 <b>No requiere</b> tamizaje específico</li><li>🕒 <b>Mantener</b> vigilancia clínica habitual</li><li>👤 Seguimiento <b>estándar</b></li></ul>
<h3>Cáncer de tiroides (CMT)</h3> <ul style="list-style-type: none"><li>💡 Riesgo <b>teórico</b></li><li>🚫 <b>Contraindicado</b> en MEN2</li><li>🕒 Y en <b>antecedentes de CMT</b></li><li>🔍 <b>Evaluación tiroidea basal</b> sugerida</li><li>📄 <b>Educar</b> sobre síntomas sospechosos</li></ul>	<h3>Retinopatía diabética</h3> <ul style="list-style-type: none"><li>▲ Riesgo de <b>progresión</b></li><li>+ Si hay retinopatía <b>previa</b></li><li>↓ Y <b>descenso brusco</b> de HbA1c</li><li>🔍 <b>Evaluación oftalmológica basal</b></li><li>🕒 <b>Evitar reducción rápida</b> de glicemia</li></ul>	
<h3>Conclusión</h3>		
🛡️ Con <b>evaluación y seguimiento</b> adecuados	📄 Perfil de seguridad <b>favorable</b>	⚖️ Beneficios <b>superan ampliamente</b> los riesgos

## 6. Metodología

La elaboración de este consenso fue impulsada por la **Fundación Pro-Salud Renal** con la participación de expertos designados por siete sociedades científicas nacionales, incluyendo la **Asociación Chilena de Nutrición Clínica, Obesidad y Metabolismo, Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Sociedad Chilena de Diabetología, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes, Sociedad Chilena de Nefrología y Sociedad Chilena de Obesidad**. El objetivo fue generar un documento multidisciplinario, clínicamente relevante y metodológicamente sólido para orientar el uso de AR-GLP-1 en pacientes con síndrome cardiorrenometabólico.

### Formulación de las preguntas clínicas

El punto de partida fue la construcción colaborativa de preguntas clínicas tipo PICO (Paciente, Intervención, Comparación, Outcome), diseñadas para abordar temas prioritarios en cada especialidad. Estas preguntas fueron enviadas a los equipos técnicos de cada sociedad para revisión y ajuste, asegurando que reflejaran las preocupaciones clínicas reales de cada disciplina. Este proceso permitió afinar el enfoque del consenso hacia los desenlaces más relevantes para la práctica.

### Síntesis de evidencia

La revisión sistemática fue conducida por una especialista con formación en epidemiología y salud pública. A partir de las preguntas PICO, se construyeron estrategias de búsqueda específicas y se seleccionaron estudios que cumplieran con criterios de calidad metodológica. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y revisiones sistemáticas.

### Términos de búsqueda clave

AR-GLP-1, síndrome cardiorrenal, diabetes tipo 2, enfermedad renal crónica, obesidad, eventos cardiovasculares, calidad de vida, costo-efectividad y eventos adversos.

Los resultados se organizaron en tablas de evidencia que fueron entregadas con anticipación a los participantes para su revisión previa, permitiendo una discusión informada durante la reunión presencial. De un total de 187 estudios seleccionados para revisión de texto completo, se seleccionaron 57 revisiones sistemáticas para extracción de datos relevantes de las preguntas clínicas. La selección de las revisiones sistemáticas consideró fechas de publicaciones más recientes, además de la inclusión de una mayoría de estudios primarios según los desenlaces de interés que se estaban evaluando. <sup>(15,19,42–91,91–97)</sup>

### 6.1 Uso de la metodología GRADE

La formulación de las recomendaciones se apoyó en los principios de la metodología **GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)**, reconocida internacionalmente por su rigor y transparencia. GRADE permite clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones en función de múltiples dimensiones: diseño del estudio, consistencia, precisión, aplicabilidad y balance entre beneficios y riesgos. Uno de sus principales aportes es distinguir claramente entre la certeza de la evidencia y la fuerza de la recomendación, lo que facilita su aplicación clínica. Este enfoque ha sido adoptado oficialmente por el **Ministerio de Salud de Chile (MINSAL)** para el desarrollo de sus propias guías clínicas, lo que refuerza su pertinencia y validez en el contexto nacional.

## 6.2 Reunión presencial y desarrollo del consenso

La discusión se llevó a cabo en Santiago, durante dos jornadas presenciales que reunieron a todos los representantes científicos. Las recomendaciones se formularon tras la exposición estructurada de la evidencia, seguida de una discusión clínica guiada. Cada pregunta PICO fue discutida en profundidad y las recomendaciones se definieron mediante votación abierta por mayoría simple.

La deliberación integró no solo la evidencia sistematizada, sino también la experiencia clínica de los participantes y la viabilidad de implementación en el sistema de salud chileno. En concordancia con los principios de la metodología GRADE, cada recomendación fue evaluada considerando múltiples dimensiones: la calidad de la evidencia, el balance entre beneficios y riesgos, los valores y preferencias de los pacientes, el uso de recursos, la equidad, la aceptabilidad y la factibilidad. Este enfoque permitió adaptar las recomendaciones a la práctica nacional de manera realista y con fundamento técnico. Todas las sesiones fueron grabadas para apoyar la redacción posterior del documento.

## 6.3 ¿Cómo interpretar las recomendaciones GRADE?

**Las recomendaciones GRADE se dividen en dos niveles: fuertes (recomendación) o débiles (sugerencia).** Una **recomendación (fuerte)** indica que la mayoría de las personas y profesionales optarían por seguirla en la mayoría de los casos. Por ejemplo, indicar antibióticos en una neumonía bacteriana grave es una recomendación fuerte. En cambio, una **sugerencia (débil)**, refleja mayor incertidumbre o variabilidad en los beneficios esperados, por lo que su aplicación puede depender del contexto o de las preferencias del paciente; por ejemplo, indicar tratamiento con estatinas en prevención primaria en adultos mayores sin otros factores de riesgo.

En cuanto a la **calidad de la evidencia**, esta se clasifica como **alta, moderada, baja o muy baja**, según qué tan seguros estamos de que los efectos estimados se acercan al efecto real. Por ejemplo, la efectividad de vacunas para prevenir enfermedades infecciosas comunes suele tener evidencia de alta calidad, mientras que intervenciones basadas solo en estudios observacionales o con alto riesgo de sesgo tienden a generar evidencia baja o muy baja.

Es importante destacar que las recomendaciones no se basan exclusivamente en la calidad de la evidencia, sino también en otros factores como la magnitud del efecto, los valores y preferencias de las personas, la factibilidad de implementación, los costos y el impacto en equidad. Como plantea el enfoque GRADE, **una buena recomendación debe representar "lo que cualquier persona razonable haría, si tuviera la evidencia adecuada"**.

**Tabla 3. Claves prácticas para interpretar recomendaciones GRADE**

	<b>Contenido</b>
<b>Tipo de recomendación</b>	<b>Recomendación (Fuerte)</b> = mayoría de personas la seguiría. <b>Sugerencia (Débil)</b> = depende del contexto o preferencias del paciente.
<b>Calidad de la evidencia</b>	Se clasifica en: <b>Alta, Moderada, Baja o Muy baja</b> , según la certeza del efecto estimado.
<b>Factores que influyen en la recomendación</b>	No solo la evidencia, también se considera el balance riesgo/beneficio, valores de los pacientes, costos, equidad y factibilidad.

**Transparencia y gestión de conflictos**

Para resguardar la integridad del proceso, todos los expertos firmaron una declaración de conflicto de interés antes del inicio de las sesiones. Aquellos con vínculos relevantes se abstuvieron de participar en la discusión o votación de las recomendaciones pertinentes.

## 7. Recomendaciones

### Pregunta 1: Uso de AR-GLP-1 en personas con ERC y DM2.

**Recomendación:** En personas con ERC y DM2, el consenso chileno sobre el uso de AR-GLP-1, elaborado conjuntamente por Achinumet, Sochicar, Sochidiab, Soched, Sochinefro, Sochob recomienda el uso de AR-GLP-1 en lugar de no utilizar estos agentes.

**Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia alta.**

#### Evidencia

Pregunta Nefrología					
Población: personas con ERC y DM2					
Intervención: uso de agonistas GLP-1					
Comparador: placebo					
Outcomes	Resultados absolutos		Resultados relativos	Número de participantes (N de estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Intervención	Comparador			
Mortalidad	583/5125	666/4920	OR 0.77 (0.60-0.98)	10,045 (6 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Mortalidad Cardiovascular	902/7322	998/7148	OR 0.86 (0.74-0.99)	14,470 (10 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Evento renal mayor	727/5155	842/4924	OR 0.85 (0.77-0.94)	10,079 (8 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Hospitalización por IC	96 per 1000	105 per 1000	HR 0.73 (0.72-1.09)	1,532 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada+
Disminución de pendiente VFGe	NR	NR	MD 0.75 (0.45-1.05)	1,532 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada+

+Se decide bajar calidad por imprecisión.

#### Resumen de la Evidencia

La tabla de evidencia resume los desenlaces evaluados para esta pregunta: mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular (CV), eventos renales mayores, hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) y disminución de la pendiente de filtración glomerular estimada (VFGe). Se revisaron nueve revisiones sistemáticas para la extracción de datos relevantes en esta pregunta clínica <sup>(43-50,53)</sup>.

La calidad de la evidencia se consideró alta para los desenlaces de mortalidad, mortalidad CV y eventos renales mayores, y moderada para hospitalización por IC y disminución de la pendiente de VFGe.

En cuanto a **mortalidad por cualquier causa**, seis estudios aleatorizados con un total de 10.045 participantes fueron incluidos en el metanálisis, evidenciando que el uso de AR-GLP-1 reduce significativamente el riesgo de muerte en comparación con su no uso (OR 0,77; [IC] 95%: 0,60 a 0,98).

Respecto a la **mortalidad cardiovascular**, el metanálisis incluyó diez estudios con 14.470 participantes, mostrando también una reducción significativa del riesgo con el uso de AR-GLP-1 frente a su no uso (OR 0,86; IC 95%: 0,74 a 0,99).

Para el desenlace de **evento renal mayor**, ocho estudios aleatorizados con 10.079 participantes demostraron una reducción significativa del riesgo asociado al uso de GLP-1 (OR 0,85; IC 95%: 0,77 a 0,94).

En relación con la **hospitalización por insuficiencia cardíaca**, 22 estudios aleatorizados evidenciaron una reducción modesta pero significativa del riesgo con GLP-1 (OR 0,91; IC 95%: 0,83 a 0,99).

Por último, el uso de GLP-1 no mostró una reducción significativa en la **pendiente de disminución de la VFGe**, en comparación con el grupo control (MD 0,75; IC 95%: 0,45 a 1,05).

### Comentario

Esta condición es una prioridad sanitaria en Chile debido a su alta prevalencia y las consecuencias en morbilidad y costos de terapias de reemplazo renal.

La evidencia muestra **beneficios** significativos en desenlaces críticos como mortalidad total, mortalidad cardiovascular y eventos renales mayores. La reducción en la pendiente de la VFGe, aunque clínicamente relevante, tuvo una certeza moderada y el intervalo de confianza cruzó la línea de significancia estadística.

La reducción de hospitalizaciones por IC mostró alta heterogeneidad en los estudios y con respecto a los eventos renales mayores (duplicación de creatinina,  $\geq 50\%$  aumento de creatinina, diálisis, trasplante) se consideraron más robustos y clínicamente significativos.

Los **efectos deseables** de la intervención se consideraron grandes. Los efectos indeseables son moderados, principalmente gastrointestinales, pero manejables con estrategias de titulación y educación, siendo generalmente leves (**sección 5.2**).

El **balance beneficio-riesgo** favorece claramente la intervención con la certeza general de que la evidencia es alta.

El **costo de los AR-GLP-1** es considerado moderado a alto. Recordando que no hay estudios chilenos de costo-efectividad. Sin embargo, algunos expertos durante la discusión consideraron que podría ser costo-efectiva la intervención al ser comparada con los costos de la terapia de reemplazo renal, especialmente si el precio disminuye con el tiempo.

El uso de AR-GLP-1 puede aumentar la **equidad** al ofrecer una terapia efectiva a una población de alto riesgo. Es aceptable para las partes interesadas y factible de implementar, incluyendo formulaciones orales y subcutáneas.

El panel cree que el uso de AR-GLP-1 debe ser considerado como una **estrategia complementaria, y no sustitutiva**, de otras intervenciones con evidencia consolidada en esta población, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI), bloqueadores del receptor de mineralocorticoides (BRM), estatinas y los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2). Estas terapias ofrecen beneficios clínicos aditivos y no aislados, y su implementación sigue siendo subóptima en Chile, a pesar de su eficacia comprobada, disponibilidad y costo-efectividad.

## Implementación

En caso de implementar el uso de AR-GLP-1 en el sistema de salud, el panel recomienda **priorizar su utilización en personas con DM2 y ERC con una VFGe mayor a 25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y una RAC mayor a 100 mg/g**, donde existe mayor evidencia de beneficio clínico. Esta priorización busca maximizar el impacto clínico y asegurar el uso racional de recursos en una población con alto riesgo de progresión renal y eventos cardiovasculares.

### Aspectos Claves:

- Los AR-GLP-1 deben utilizarse como complemento, no como reemplazo, de iSGLT2, IECA, ARA II, BRM y estatinas en personas con DM2 y ERC, salvo contraindicación. Estas terapias tienen mecanismos sinérgicos y beneficios aditivos en protección cardiovascular y renal.
- A diferencia de iSGLT2 o IECA/ARAII, los AR-GLP-1 no provocan caída aguda de la VFGe al inicio del tratamiento (32,43). Su perfil hemodinámico estable los hace seguros desde el inicio, incluso en personas con función renal reducida. No solicitar evaluación de la función renal más allá de lo habitual.

## Pregunta 2: Uso de AR-GLP-1 en personas con ERC y sin DM2.

**Recomendación:** En personas con ERC sin DM2, el consenso chileno sobre el uso de AR-GLP-1, elaborado conjuntamente por Achinomet, Sochicar, Sochidiab, Soched, Sochinefro, Sochob sugiere el uso de AR-GLP-1 en lugar de no utilizar estos agentes.

**Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia baja o muy baja.**

### Evidencia

Pregunta Nefrología					
Población: personas con ERC sin DM2					
Intervención: uso de agonistas GLP-1					
Comparador: placebo					
Outcomes	Resultados absolutos		Resultados relativos	Número de participantes (N de estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Intervención	Comparador			
Mortalidad	47/969	92/935	OR 0.47 (0.33-0.67)	2056 (1 RCT)	⊕⊕○○ Baja+
MACE	94/963	127/935	OR 0.69 (0.52-0.91)	2056 (1 RCT)	⊕⊕○○ Baja+
Evento renal mayor	75/970	73/938	RR 0.99 (0.71-1.39)	2056 (1 RCT)	⊕○○○ Muy baja++

+Se decide bajar calidad por indirectness, bajo número de estudios.

++Se decide bajar calidad por indirectness, bajo número de estudios y imprecisión.

### Resumen de la Evidencia

Los desenlaces incluidos para esta pregunta: mortalidad por cualquier causa, evento cardiovascular mayor (MACE) y evento renal mayor.

La calidad de la evidencia se calificó como baja para los desenlaces de mortalidad y MACE, y muy baja para evento renal mayor.

Para el desenlace de **mortalidad**, se incluyó un estudio aleatorizado con 2.056 participantes, el cual mostró que el uso de agonistas del receptor GLP-1 reduce significativamente el riesgo de muerte en comparación con su no uso (OR 0,47; IC 95%: 0,33 a 0,67).

En cuanto al **desenlace de MACE**, el mismo estudio, con igual número de participantes, demostró una reducción significativa del riesgo con el uso de GLP-1 frente al grupo control (OR 0,69; IC 95%: 0,52 a 0,91).

Respecto al desenlace de **evento renal mayor**, el uso de GLP-1 no mostró diferencias significativas en comparación con su no uso (OR 0,99; IC 95%: 0,71 a 1,39).

### Comentario

Esta recomendación se basa en la evaluación de desenlaces clínicamente relevantes como mortalidad, MACE y eventos renales. La calidad de la evidencia fue moderada para mortalidad y MACE, y baja para el desenlace renal, debido a la falta de efecto significativo observado. El panel destacó **que solo un estudio aborda esta pregunta específica, lo que genera un grado importante de incertidumbre**, tanto por la escasa evidencia como por la heterogeneidad de esta población, que incluye múltiples etiologías de ERC, siendo la obesidad la única causa representada en la evidencia disponible.

Pese a las limitaciones, el panel consideró que este es un **problema prioritario** para Chile, ya que hasta dos tercios de las personas en terapia de reemplazo renal (TRR) corresponden

a personas con ERC no diabética. No obstante, se reconoció que los **efectos deseables** de esta intervención serían, en el mejor escenario, de magnitud moderada, debido a la calidad limitada de la evidencia y la variabilidad clínica del grupo objetivo. En cuanto a los **efectos adversos**, el panel los consideró moderados pero frecuentes, y enfatizó que, si bien suelen ser manejables, su frecuencia debe tomarse en cuenta (**sección 5.2**).

Respecto a la certeza en los efectos esperados, el panel acordó que esta es baja, y que probablemente exista incertidumbre en cómo **las personas valoran los desenlaces analizados**, precisamente por la falta de estudios de buena calidad y representativos. En cuanto al **balance entre efectos deseables e indeseables**, el juicio mayoritario del panel fue que probablemente favorece a la intervención, ya que las reacciones adversas no son graves y la posibilidad de beneficio, aunque incierta, es relevante para una población con alto riesgo.

En relación con los **costos**, se consideraron moderados a altos, principalmente debido al valor actual del fármaco. Sin embargo, no se pudo concluir sobre su **costo-efectividad**, ya que no existen estudios adecuados ni suficientes para este grupo poblacional. El panel destacó que existen otras intervenciones comprobadas, ampliamente disponibles y costo-efectivas en esta población, como control de presión arterial, IECA, ARA II, ARM, estatinas y los iSGLT2, que deben ser siempre priorizadas antes de considerar el uso de AR-GLP-1 en personas sin DM2.

Dado el nivel bajo de evidencia disponible, el panel no pudo pronunciarse sobre el impacto en **equidad** en salud que tendría esta intervención. Asimismo, se consideró que probablemente no sería aceptada por todas las partes interesadas, debido a su costo elevado y la limitada evidencia que respalda su uso en este subgrupo.

Finalmente, el panel enfatizó que, aunque la evidencia actual es insuficiente para una recomendación sólida en personas con ERC sin DM2, futuros estudios podrían cambiar esta postura. Se hace un llamado a continuar investigando esta intervención en poblaciones más representativas y con mayor rigor metodológico, con el objetivo de reevaluar su utilidad clínica en este grupo específico.

**Aspectos Claves:**

- En personas con ERC sin DM2, los AR-GLP-1 no constituyen una terapia de primera línea. Su consideración debe hacerse únicamente tras verificar el uso adecuado y en dosis óptimas de estrategias efectivas, como el control de la presión arterial, IECA, ARA II, BRM, estatinas e iSGLT2. Su indicación se justifica solo cuando estas alternativas han resultado insuficientes o están contraindicadas.

### Pregunta 3: Uso de AR-GLP-1 en personas con DM2 y alto riesgo CV.

**Recomendación:** En personas con DM2 y alto riesgo CV, el Consenso Chileno sobre el uso de AR-GLP-1, elaborado conjuntamente por Achinimet, Sochicar, Sochidiab, Soched, Sochinefro, Sochob recomienda el uso de AR-GLP-1 en lugar de no utilizar estos agentes.

**Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia alta.**

#### Evidencia

Pregunta Diabetes					
Población: personas con DM2 y alto riesgo CV					
Intervención: Uso de agonistas GLP-1					
Comparador: placebo o tratamiento convencional					
Outcomes	Resultados absolutos		Resultados relativos	Número de participantes (N de estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Intervención	Comparador			
Mortalidad	2620/36327	2899/35024	OR 0.88 (0.82-0.93)	71351 (10 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Mortalidad Cardiovascular	1584/36327	1771/35024	OR 0.86 (0.79-0.93)	71351 (10 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta
MACE	3613/36327	4028/35024	OR 0.86 (0.81-0.90)	71351 (10 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Hospitalización por IC	1144/36327	1284/35024	OR 0.86 (0.79-0.93)	71351 (10 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta

#### Resumen de la Evidencia

Los desenlaces incluidos para esta pregunta: mortalidad por cualquier causa, mortalidad CV, MACE y hospitalización por IC. La calidad de la evidencia se consideró alta para todos estos desenlaces.

Para **mortalidad** por cualquier causa, se incluyeron 10 estudios aleatorizados con un total de 71.351 participantes. El metanálisis mostró que el uso de AR-GLP-1 redujo significativa del riesgo de mortalidad, en comparación con su no uso (OR 0,88; IC 95%: 0,82 a 0,93).

En el caso de la **mortalidad cardiovascular**, también se incluyeron 10 estudios con la misma población, observándose una reducción significativa del riesgo con el uso de GLP-1 frente al grupo control (OR 0,86; IC 95%: 0,79 a 0,93).

Respecto al desenlace de **MACE**, los mismos 10 estudios mostraron que el uso AR-GLP-1 significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (OR 0,86; IC 95%: 0,81 a 0,90).

Finalmente, en relación con la **hospitalización por insuficiencia cardíaca**, los 10 estudios incluidos reportaron una disminución significativa del riesgo asociado al uso de AR-GLP-1 (OR 0,86; IC 95%: 0,79 a 0,93).

#### Comentario

El consenso conjunto de las Sociedades Chilenas de Nefrología, Diabetología, Endocrinología, Cardiología, Obesidad y la Asociación Chilena de Nutrición Clínica

recomienda el uso de AR-GLP-1 en personas con DM2 y alto riesgo CV, en comparación con no utilizarlos.

Esta recomendación se fundamenta en la evaluación de desenlaces críticos como mortalidad total, mortalidad cardiovascular, MACE y hospitalización por insuficiencia cardíaca. La calidad de la evidencia fue alta para todos estos desenlaces, y los resultados mostraron beneficios clínicos consistentes y significativos en esta población.

Durante la discusión, el panel destacó que la evidencia disponible **no mostró diferencias relevantes entre las formulaciones subcutáneas y orales de AR-GLP-1** en cuanto a desenlaces CV. Se reconoció que semaglutida cuenta con la evidencia más robusta y consistente, particularmente en la reducción de eventos cardiovasculares mayores. Liraglutida y dulaglutida también presentan datos favorables, aunque con menor volumen o potencia estadística. Exenatida podría ofrecer beneficios similares, pero la información disponible es limitada, mientras que lixisenatida no ha demostrado beneficio cardiovascular, por lo que no sería considerada dentro del grupo con efecto clase. No obstante, el panel estimó que, salvo esta última, **los beneficios cardiovasculares observados son coherentes con un posible efecto de clase para los AR-GLP-1 en personas con DM2 y alto riesgo CV.**

El panel consideró que esta es una **problemática prioritaria** en salud pública para Chile, dado el alto impacto en morbilidad y costos del riesgo CV en personas con DM2. Se evaluó que los **efectos positivos** de la intervención son importantes, los **efectos adversos** son pequeños a moderados y, en general, manejables (**sección 5.2**). La certeza en la evidencia fue considerada alta, y el **balance entre beneficios y riesgos** claramente favorece a la intervención. Además, se reconoció que no hay incertidumbre ni variabilidad relevante en cómo las personas valoran estos desenlaces, lo que refuerza esta recomendación.

En cuanto a los **costos**, se consideraron moderados, pero con un perfil favorable de costo-efectividad, particularmente por el potencial de reducción de eventos CV mayores. Si bien el perfil de **costo-efectividad** parece adecuado según la evidencia internacional, el panel señaló que no existen estudios formales realizados en Chile que lo confirmen. Asimismo, se valoró que esta intervención podría contribuir a mejorar la **equidad en salud**, al ofrecer una herramienta eficaz de prevención secundaria en una población de alto riesgo.

No obstante, existieron diferencias de opinión respecto a su **aceptabilidad**, particularmente entre los tomadores de decisiones del sistema de salud, quienes podrían considerar el precio actual del medicamento como una barrera importante. El panel considera que la intervención es factible de implementar dentro del sistema chileno, especialmente si se prioriza adecuadamente. Sin embargo, reconoce que, dado el nivel de desarrollo económico del país, **el costo del tratamiento sigue siendo una limitación real**, que podría dificultar su acceso y sostenibilidad en el sistema público de salud. Si el precio del fármaco disminuyera, su implementación sería mucho más viable y se transformaría en una herramienta aún más poderosa para la prevención secundaria en personas con DM2 y alto riesgo cardiovascular.

## Implementación

Por último, el panel recomienda **priorizar el uso de AR-GLP-1 en personas con DM2 que hayan tenido eventos CV previos (como infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular)**, ya que en este grupo el beneficio clínico es más marcado, posicionando a los AR-GLP-1 como una intervención esencial en la prevención secundaria CV.

### Aspectos Claves:

- En personas con DM2 y alto riesgo CV los AR-GLP-1 reducen eventos CV mayores, hospitalización por IC y mortalidad, con un efecto sumatorio sobre otras terapias con beneficio demostrado en MACE como iSGLT2, IECA/ARA II, estatinas y BRM.
- Parece no existir diferencias relevantes en eficacia CV entre las formulaciones orales y subcutáneas.
- Semaglutida es la que cuenta con mayor evidencia; sin embargo, los beneficios parecen de clase, excepto para lixisenatida, que no ha demostrado efecto cardiovascular.

## Pregunta 4: Uso de AR-GLP-1 en personas con DM2 para el control glicémico asociado a Metformina en comparación con sulfonilureas.

**Recomendación:** En personas con DM2 para el control glicémico asociado a Metformina el consenso chileno sobre el uso de AR-GLP-1, elaborado conjuntamente por Achinumet, Sochicar, Sochidiab, Soched, Sochinefro, Sochob sugiere el uso de AR-GLP-1 en lugar de sulfonilureas.

**Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia moderada a baja.**

### Evidencia

Pregunta Diabetes					
Población: personas DM2					
Intervención: Uso de agonistas GLP-1 como tratamiento de segunda línea para control glucémico					
Comparador: Terapia de segunda línea (sulfonilurea + metformina)					
Outcomes	Resultados absolutos		Resultados relativos	Número de participantes (N de estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Intervención	Comparador			
Cambio HbA1c	NR	NR	MD 0.02 (-0.28,0.32)	(38 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada+
Proporción de personas que alcanzan HbA1c <7%	NR	NR	31.7% (24.7, 38.6)	(12 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada++
Cambios en glicemia en ayunas	NR	NR	MD -0.01 (-0.40, 0.38)	(38 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada+
Disminución de peso corporal (IMC)	NR	NR	MD -1.72 (-2.57, -0.87)	(38 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Efectos adversos (hipoglicemias)	NR	NR	RR 0.41 (0.18, 0.93)	(38 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta

+Se decide bajar calidad por imprecisión.

++Se decide bajar calidad por potencial riesgo de sesgo

### Resumen de la Evidencia

Los desenlaces incluidos para esta pregunta: cambio en hemoglobina glicosilada (HbA1c), proporción de personas que alcanzan HbA1c <7%, cambio en glicemia en ayunas, disminución de peso corporal y eventos adversos (hipoglicemias). La calidad de la evidencia se consideró moderada para el cambio en HbA1c, la proporción de personas que alcanzan HbA1c <7% y el cambio en glicemia en ayunas, y alta para la disminución de peso corporal y la ocurrencia de eventos adversos.

Para el desenlace de cambio en HbA1c, se incluyeron 38 estudios aleatorizados. El metanálisis mostró que el uso de AR-GLP-1 combinado con metformina, en comparación con metformina y sulfonilurea, no produjo una reducción significativa en HbA1c (diferencia de medias [MD] 0,02; IC 95%: -0,28 a 0,32).

Respecto a la proporción de personas que alcanzan HbA1c <7%, 12 estudios mostraron que el uso de GLP-1 con metformina aumentó significativamente esta proporción frente al comparador (Porcentaje de personas que alcanzaron HbA1c <7%. 31,7%; IC 95%: 24,7 a 38,6).

En cuanto a la glicemia en ayunas, 38 estudios mostraron que el uso de GLP-1 con metformina no produjo una reducción significativa en comparación con metformina y sulfonilurea (MD -0,01; IC 95%: -0,40 a 0,38).

Para el desenlace de disminución de peso corporal, 38 estudios mostraron una reducción significativa con el uso de AR-GLP-1 y metformina en comparación con el grupo control (MD -1,72 kg; IC 95%: -2,57 a -0,87).

Finalmente, los mismos 38 estudios evidenciaron una reducción significativa del riesgo de hipoglicemias con GLP-1 más metformina, en comparación con metformina y sulfonilurea (RR 0,41; IC 95%: 0,18 a 0,93).

### Comentario

La recomendación del uso de AR-GLP-1 se fundamenta en una evaluación integral de desenlaces clínicamente significativos, como la reducción de HbA1c, el logro de metas glicémicas bajo 7%, la glicemia en ayunas, el peso corporal y la ocurrencia de hipoglicemias. Si bien la evidencia disponible sobre control glicémico fue catalogada como de moderada calidad, sin diferencias relevantes frente a sulfonilureas, el análisis sí mostró resultados favorables a los AR-GLP-1 en cuanto a reducción de peso y menor incidencia de hipoglicemias, respaldados por evidencia de calidad moderada. Estos hallazgos fueron clave para inclinar la recomendación hacia los AR-GLP-1, particularmente en contextos donde estos desenlaces tienen un alto impacto clínico y terapéutico.

Uno de los puntos que generó mayor acuerdo entre las y los participantes fue la **superioridad de los AR-GLP-1 en términos de seguridad frente a las hipoglicemias**, en comparación con otras alternativas terapéuticas con eficacia similar en el control de HbA1c. Este aspecto cobra especial relevancia en personas mayores u otros grupos con mayor riesgo de episodios hipoglicémicos, considerando la morbilidad, los costos y el impacto funcional que estas complicaciones pueden acarrear.

A este perfil de seguridad se suma un efecto adicional valorado por el panel: la reducción de peso corporal. En personas con sobrepeso u obesidad, este beneficio puede representar un incentivo terapéutico relevante, tanto por sus efectos metabólicos como por su influencia positiva en la adherencia y en la percepción de mejoría clínica.

Con el fin de disminuir la incidencia de efectos gastrointestinales, el grupo recomendó ajustar la dosis de forma paulatina y controlada hasta alcanzar la dosis máxima tolerada, como parte de un protocolo de titulación cuidadosa (ver **sección 5.2**). Esta estrategia fue considerada esencial para asegurar un uso sostenido y bien tolerado del tratamiento.

Aunque se reconoció que las sulfonilureas continúan siendo una opción de bajo costo y ampliamente disponible, su asociación con un mayor riesgo de hipoglicemias inclina el balance clínico a favor de los AR-GLP-1, particularmente cuando la seguridad es un criterio prioritario en la toma de decisiones terapéuticas.

### Implementación

Se recomienda priorizar la implementación de AR-GLP-1 en personas **con alto riesgo de hipoglicemias o antecedentes de hipoglicemia grave**, por su perfil de seguridad superior, así como en **pacientes con eventos CV previos (ACV o MACE)**, donde su uso se asocia a reducción adicional del riesgo CV.

**Aspectos Claves:**

- Más allá del control glicémico, que debe individualizarse, el objetivo es proteger integralmente a la persona con DM2. Los AR-GLP-1 ofrecen beneficios adicionales que las sulfonilureas no proporcionan, pese a tener potencia hipoglicemiante similar.
- **Al iniciar un AR-GLP-1 en personas que usan insulina**, se debe evaluar ajustar la dosis para minimizar el riesgo de hipoglicemias producidas por la insulina. Si existe un control glicémico adecuado, se sugiere reducir la dosis de insulina entre un 10 a un 20%.
- **Vigilar la pérdida de peso en personas mayores frágiles o sarcopénicas** que inicien AR-GLP-1, por riesgo de deterioro funcional. Se debe fomentar la actividad física regular para preservar y aumentar la masa y fuerza muscular.

## Pregunta 5: Uso de AR-GLP-1 en personas con IC con Fracción de Eyección preservada (IC FEp) o levemente reducida (IC FElr) e IMC > 27.

**Recomendación:** En personas con IC FEp o IC FElr e IMC >27 el consenso chileno sobre el uso de AR-GLP-1, elaborado conjuntamente por Achinomet, Sochicar, Sochidiab, Soched, Sochinefro, Sochob recomienda el uso de AR-GLP-1 en lugar de no utilizar estos agentes.

**Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada a alta.**

### Evidencia

Pregunta Insuficiencia Cardíaca					
Población: Personas con insuficiencia cardíaca con FE mantenida o levemente disminuida					
Intervención: uso de agonistas GLP-1					
Comparador: placebo					
Outcomes	Resultados absolutos		Resultados relativos	Número de participantes (N de estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Intervención	Comparador			
Mortalidad	317/1833	322/1884	0.99 (0.84, 1.35)	4,256 (3 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada+
Mortalidad CV	59/1914	67/1829	0.92 (0.78, 1.09)	6,851 (5 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada+
MACE	624/4816	740/4743	0.84 (0.74, 0.95)	9,559 (9 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Empeoramiento IC	NR	NR	0.56 (0.38, 0.82)	5,534 (6 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Capacidad funcional*	NR	NR	WMD 19m (4.81, 33.36)	711 (5 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Hospitalización por IC	331/2501	311/2571	1.04 (0.89, 1.22)	5714 (4 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada+

\*Capacidad funcional medida con test de marcha 6 minutos (6MWY).

+ Se decide bajar calidad por imprecisión

### Resumen de la Evidencia

Los desenlaces incluidos para esta pregunta: mortalidad por cualquier causa, mortalidad CV, MACE, empeoramiento de la IC, capacidad funcional y hospitalización por IC.

Para mortalidad por cualquier causa, se incluyeron 3 estudios aleatorizados con un total de 4.256 participantes. El metanálisis no mostró diferencias significativas en el riesgo de muerte con el uso de AR-GLP-1 en comparación con placebo (OR 0,99; IC 95%: 0,84 a 1,35).

En relación con la mortalidad CV, 5 estudios con 6.851 participantes mostraron una reducción no significativa del riesgo (OR 0,92; IC 95%: 0,78 a 1,09), con calidad de la evidencia moderada.

Respecto al desenlace MACE, se incluyeron 9 estudios con 9.559 participantes, evidenciándose una reducción significativa del riesgo con el uso AR-GLP-1 (OR 0,84; IC 95%: 0,74 a 0,95), con calidad alta de la evidencia.

En relación con el desenlace de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, se incluyeron 6 estudios con un total de 5.534 participantes. El análisis mostró una reducción significativa del riesgo con el uso de AR-GLP-1 en comparación con placebo (HR 0,56; IC 95%: 0,38 a 0,82), con buena calidad de la evidencia.

Para la capacidad funcional, 5 estudios con 711 participantes mostraron una diferencia media favorable de 19 metros (IC 95%: 4,81 a 33,36), también con calidad alta de la evidencia.

Finalmente, en cuanto a hospitalización por IC, los 4 estudios analizados (n=5.714) no demostraron diferencias significativas en el riesgo (OR 1,04; IC 95%: 0,89 a 1,22).

### Comentario

En la formulación de esta recomendación, el panel revisó la relevancia de los desenlaces clínicos disponibles. Se acordó reclasificar la disminución de la capacidad funcional como un desenlace importante, pero no crítico, al no presentar la misma trascendencia clínica que otros indicadores en este contexto. A partir de nueva evidencia y considerando las particularidades del fenotipo de personas con IC FEp o IC FEIr, se incorporó el desenlace **empeoramiento de la insuficiencia cardíaca** como crítico, al considerarse más representativo de la progresión clínica en este grupo, donde demostrar efectos sobre la mortalidad resulta especialmente complejo.

También se discutió el valor de desenlaces intermedios como el puntaje en la escala *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ), que puede entregar información relevante desde la perspectiva funcional y de calidad de vida.

Para formular la recomendación, se priorizaron los desenlaces críticos: mortalidad total, mortalidad cardiovascular, MACE, hospitalización por IC y empeoramiento de la IC. La evidencia fue de alta calidad para MACE y empeoramiento de la IC, y de calidad moderada para mortalidad total, cardiovascular y hospitalización. No obstante, sólo MACE y empeoramiento de la IC alcanzaron significancia estadística.

El panel consideró que este es un problema prioritario de salud pública, dado que las descompensaciones por insuficiencia cardíaca representan cerca del 9% de los egresos hospitalarios en Chile, con una elevada carga clínica y económica. Se destacó que los beneficios observados **con AR-GLP-1 se concentran en un subgrupo bien definido: personas con IC FEp (Fracción de Eyección  $\geq$  40%), con IMC  $\geq$  27, tratadas con semaglutida en dosis altas (2,4 mg/semana)**. Dado que el diagnóstico de este fenotipo puede ser complejo, se recomendó un enfoque multidisciplinario para confirmar el diagnóstico de IC, idealmente con ecocardiografía y/o biomarcadores (pro-BNP) y que se descarten causas alternativas de disnea como SAHOS o EPOC, donde el beneficio del tratamiento no está demostrado.

Los **efectos deseables** fueron considerados clínicamente relevantes, aunque de magnitud discreta. Sin embargo, dada la limitada disponibilidad de alternativas eficaces fuera de los iSGLT-2, los AR-GLP-1 emergen como una opción válida en este grupo específico. Los **efectos adversos** fueron evaluados como moderados, aunque en la mayoría de los casos se consideraron leves y manejables. En conjunto, la certeza global de la evidencia fue calificada como moderada.

Desde la perspectiva económica, se advirtió que el **costo del tratamiento** podría ser elevado, considerando el uso de dosis altas de semaglutida, pero con indicación restringida a un subgrupo poblacional específico. Aun así, dada la severidad de la condición y la ausencia de otras terapias eficaces, el panel estimó que los AR-GLP-1 deben ser considerados como una alternativa complementaria.

Se enfatizó que su uso no debe reemplazar a los iSGLT-2, fármacos con probada eficacia, recomendación internacional amplia y una relación costo-efectividad favorable. Asimismo, se recordó el rol central de los diuréticos en el manejo sintomático de la insuficiencia cardíaca, especialmente en la reducción de la congestión. Más bien, los AR-GLP-1 deben integrarse como complemento dentro de un abordaje integral en personas con IC FEp y obesidad.

### Implementación

Desde el punto de vista de la implementación, el panel plantea priorizar el uso de AR-GLP-1 en el **subgrupo de personas con IC FEp con IMC  $\geq 27$ , utilizando semaglutida en dosis de 2,4 mg semanales**. Esta recomendación se enmarca en una estrategia terapéutica escalonada y complementaria, donde los AR-GLP-1 se suman al tratamiento con iSGLT-2 y diuréticos, conformando un enfoque integral y multidimensional del manejo de la insuficiencia cardíaca en este fenotipo específico.

#### Aspectos Claves:

- En personas con IC FEp e IMC  $\geq 27$ , el beneficio clínico de semaglutida a 2,4 mg/semana se concentra en la reducción de síntomas y empeoramiento de la IC, más que en la mortalidad.
- Los AR-GLP-1 no reemplazan a los iSGLT-2 ni a los diuréticos: su rol es complementario en un manejo integral de la insuficiencia cardíaca con obesidad.
- El diagnóstico preciso del fenotipo IC FEp requiere evaluación multidisciplinaria para descartar causas como SAHOS o EPOC tes de iniciar AR-GLP-1.

## Pregunta 6: Uso de AR-GLP-1 en personas con obesidad y DM2.

**Recomendación:** En personas con obesidad y DM2 el consenso chileno sobre el uso de AR-GLP-1, elaborado conjuntamente por Achinumet, Sochicar, Sochidiab, Soched, Sochinefro, Sochob recomienda el uso de AR-GLP-1 en lugar de no utilizar estos agentes.

**Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada a alta.**

### Evidencia

Pregunta Obesidad					
Población: personas con obesidad y DM2					
Intervención: uso de agonistas GLP-1					
Comparador: placebo					
Outcomes	Resultados absolutos		Resultados relativos	Número de participantes (N de estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Intervención	Comparador			
Mortalidad Cardiovascular	NR	NR	HR 0.80 (0.65, 0.98)	7,925 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta
MACE	2021/19652	2271/18882	HR 0.84 (0.80, 0.89)	38,534 (11 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Reducción de HbA1c	NR	NR	MD -1.1 (-1.56, -0.64)	1,613 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada+
Reducción de peso corporal (%)	NR	NR	MD -4.23 (-5.6, -2.88)	(34 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Reducción de CC	NR	NR	MD -4.26 (-5.46, -3.07)	1,613 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada+

+Se decide bajar calidad de la evidencia por bajo tamaño de muestra.

### Resumen de la Evidencia

Los desenlaces incluidos fueron: mortalidad CV, MACE, reducción de HbA1c, reducción de peso corporal y reducción de circunferencia de cintura (CC).

Para **mortalidad CV**, se incluyeron 2 estudios aleatorizados con un total de 7.925 participantes. El metanálisis mostró una reducción significativa del riesgo con el uso de AR-GLP-1 (HR 0,80; IC 95%: 0,65 a 0,98). La calidad de la evidencia fue moderada.

Respecto a **MACE**, se incluyeron 11 estudios aleatorizados con 38.534 participantes. El uso de AR-GLP-1 redujo significativamente el riesgo en comparación con placebo (HR 0,84; IC 95%: 0,80 a 0,89). La calidad de la evidencia fue alta.

En cuanto a **HbA1c**, dos estudios con 1.613 participantes mostraron una reducción significativa con AR-GLP-1 en comparación con placebo (diferencia de medias [MD] -1,1%; IC 95%: -1,56 a -0,64). La calidad de la evidencia fue moderada.

Para **reducción de peso corporal**, el metanálisis incluyó 34 estudios aleatorizados. Se observó una disminución significativa del porcentaje de peso con el uso de AR-GLP-1 (MD -4,23%; IC 95%: -5,6 a -2,88), con alta calidad de evidencia.

Finalmente, la **reducción de CC** también fue significativa en dos estudios con 1.613 participantes (MD -4,26 cm; IC 95%: -5,46 a -3,07), con calidad de evidencia moderada.

## Comentario

La recomendación a favor del uso de AR-GLP-1 en personas con DM2 y obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) se sustenta en un balance favorable entre beneficios y riesgos, una alta aceptabilidad por parte de las personas usuarias y una certeza general de la evidencia calificada como moderada a alta. La coexistencia de obesidad y DM2 representa un **problema prioritario** en salud pública para la población chilena, dada su fuerte asociación con morbilidad CV y renal, además del deterioro significativo en la calidad de vida.

El análisis de los desenlaces clínicamente relevantes mostró beneficios consistentes, incluyendo una reducción significativa en MACE y mortalidad CV, con evidencia de alta calidad para MACE. A ello se suma una reducción clínicamente significativa del peso corporal, y una disminución de la circunferencia de cintura, ambos indicadores relevantes en la evaluación de riesgo cardiometabólico.

En cuanto al **control glicémico**, se observó una disminución significativa de la HbA1c, respaldada por evidencia de calidad moderada. Además, se reportó una reducción en el riesgo de hipoglicemias y la posibilidad de disminuir o suspender tratamientos como sulfonilureas o insulina, lo que favorece el perfil de seguridad y mejora la aceptación del tratamiento.

Los **efectos adversos** descritos fueron en su mayoría gastrointestinales, de carácter leve a moderado y habitualmente transitorios, manejables mediante titulación gradual de dosis y educación nutricional. Se discutió además el riesgo de litiasis vesicular, especialmente relevante en la población chilena y en personas con bajas rápidas y pronunciadas de peso, aunque considerado manejable bajo seguimiento clínico adecuado (**sección 5.2**).

Se reconoció que muchas personas con obesidad y DM2 valoran prioritariamente la pérdida de peso, a menudo por sobre el control glicémico o incluso la reducción del riesgo cardiovascular. En este contexto, los AR-GLP-1 ofrecen una alternativa terapéutica bien aceptada por las personas, especialmente por su perfil no asociado a ganancia ponderal, en contraste con otros fármacos como la insulina.

Desde una perspectiva de **implementación**, el alto costo de los AR-GLP-1 constituye una barrera significativa para su acceso equitativo, especialmente dentro del sistema público de salud. Si bien la cirugía bariátrica podría ser una opción más costo-efectiva en ciertos subgrupos (por ejemplo,  $\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$ ), los AR-GLP-1 representan una alternativa válida para quienes no califican o no desean someterse a cirugía. En todos los casos, se subrayó la necesidad de un acompañamiento integral, con apoyo nutricional, fomento de actividad física y seguimiento prolongado, considerando el riesgo de re-ganancia de peso tras la suspensión del tratamiento.

Finalmente, el panel consideró que el tratamiento farmacológico con AR-GLP-1 y la cirugía bariátrica deben entenderse como parte de una política nacional prioritaria y coherente de manejo de la obesidad. Esta política debe incorporar de forma estructural medidas de salud pública orientadas a fomentar la actividad física, desincentivar el consumo de alimentos ultra procesados, generar entornos alimentarios saludables y abordar de forma integral la salud mental, dado el rol determinante que el bienestar psicológico tiene en la adherencia terapéutica y la modificación de hábitos de vida. Desde esta perspectiva, que busca garantizar la sostenibilidad del sistema de salud chileno, tanto los AR-GLP-1 como la cirugía bariátrica se configuran como herramientas complementarias dentro de un enfoque multisectorial, equitativo y sustentable. Esta política debe ser abordada como una prioridad nacional, con el compromiso conjunto de actores públicos y privados, reconociendo que enfrentar la epidemia

de obesidad es fundamental no solo para mejorar la salud de la población, sino también para asegurar la viabilidad del sistema de salud en el mediano y largo plazo.

### Implementación

El panel está consciente de que el uso extendido de AR-GLP-1 continúa siendo caro y que su incorporación masiva puede representar un desafío para la sostenibilidad del sistema de salud chileno. Por lo tanto, se recomienda **priorizar su uso en personas con obesidad y DM2 que además presenten alguna de las siguientes condiciones: ERC, IC FEp, evento CV previo (como infarto agudo al miocardio o accidente cerebrovascular), o contraindicación para cirugía bariátrica como alternativa terapéutica.** Esta priorización busca maximizar el impacto clínico y garantizar un uso racional y equitativo de los recursos disponibles.

#### Puntos clave:

- **Manejo de efectos gastrointestinales:** Iniciar con dosis bajas y aumentar de forma gradual. Reforzar medidas dietéticas como evitar comidas copiosas o ricas en grasa puede ayudar a mejorar la tolerancia.
- **Evaluación de vía biliar:** Evaluar antecedentes de litiasis o síntomas compatibles antes de iniciar AR-GLP-1, tomar ecografía abdominal antes de su uso. Considerar nuevo control ecográfico si se presentan síntomas durante el tratamiento.
- **Enfoque integral en obesidad:** Recordar que el tratamiento farmacológico debe ir acompañado de intervención nutricional, actividad física y evaluación psicológica para lograr resultados sostenibles en el tiempo.
- **Priorizar:** Se recomienda priorizar su uso en personas con DM2 y obesidad que además presenten: ERC, IC FEp, antecedentes de evento cardiovascular mayor, o contraindicación para cirugía bariátrica.

## Pregunta 7: Uso de AR-GLP-1 en personas con obesidad sin DM2.

**Recomendación:** En personas con obesidad sin DM2 el consenso chileno sobre el uso de AR-GLP-1, elaborado conjuntamente por Achinumet, Sochicar, Sochidiab, Soched, Sochinefro y Sochob sugieren el uso de AR-GLP-1 en lugar de no utilizar estos agentes.

**Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia moderada.**

### Evidencia

Pregunta Obesidad					
Población: personas con obesidad sin DM2					
Intervención: uso de agonistas GLP'1					
Comparador: placebo					
Outcomes	Resultados absolutos		Resultados relativos	Número de participantes (N de estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Intervención	Comparador			
Mortalidad	388/16678	467/12213	OR 0.83 (0.70, 0.92)	28891 (9 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada+
Mortalidad Cardiovascular	227/16355	266/12155	OR 0.84 (0.70, 1.00)	28510 (9 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada++
MACE	588/14389	712/11211	OR 0.79 (0.71, 0.89)	25600 (6 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada+
Reducción peso corporal	NR	NR	MD -6.55 (-7.51, -5.60)	(98 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Reducción de CC	NR	NR	MD -5.10 (-6.18, -4.03)	8403 (12 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta

+ Se decide baja la calidad de la evidencia por representatividad de la muestra incluida en el estudio con mayor peso relativo.

++Se decide bajar calidad de la evidencia por imprecisión.

### Resumen de la Evidencia

Los desenlaces analizados fueron: mortalidad, mortalidad CV, MACE, reducción de peso corporal y reducción de circunferencia de cintura (CC)

Para **mortalidad**, se incluyeron 9 estudios aleatorizados con un total de 28.891 participantes. El uso de AR-GLP-1 se asoció a una reducción significativa del riesgo en comparación con placebo (OR 0,83; IC 95%: 0,70 a 0,92). La calidad de la evidencia fue moderada.

En cuanto a **mortalidad CV**, los mismos 9 estudios con 28.510 participantes mostraron una reducción marginal del riesgo con GLP-1 (OR 0,84; IC 95%: 0,70 a 1,00). La calidad de la evidencia fue también moderada.

Para **MACE**, se incluyeron 6 estudios con 25.600 participantes. El uso de GLP-1 redujo significativamente el riesgo en comparación con placebo (OR 0,79; IC 95%: 0,71 a 0,89), con moderada calidad de evidencia.

Respecto a la **reducción de peso corporal**, el metanálisis incluyó 98 estudios aleatorizados. El uso de AR-GLP-1 mostró una disminución significativa del peso (MD -6,55%; IC 95%: -7,51 a -5,60), con calidad de la evidencia de alta.

Finalmente, la **reducción de CC** también fue significativa en 12 estudios con 8.403 participantes (MD -5,10 cm; IC 95%: -6,18 a -4,03), con alta calidad de evidencia.

## Comentario

En el caso de personas con obesidad sin diabetes, el panel contó con un volumen significativo de ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad y gran tamaño muestral, lo que permitió un análisis robusto. Se identificó este grupo como **prioritario en salud pública, dada la magnitud del problema** en la población chilena y su asociación con eventos CV y mortalidad.

Los desenlaces críticos considerados fueron: mortalidad, mortalidad CV, MACE, reducción de peso corporal, disminución de CC, efectos adversos, calidad de vida y costo-efectividad. **No se encontró evidencia concluyente sobre reducción de hospitalizaciones ni prevención de diabetes.**

Con evidencia de alta calidad, se observó que los AR-GLP-1 generan beneficios significativos en la reducción de peso y eventos CV, aunque este último efecto se concentra principalmente en personas con alto riesgo CV. Debido a esta especificidad de la evidencia, el alto costo del tratamiento y sus implicancias en equidad y acceso, el panel optó por emitir una recomendación condicional para su uso en personas con obesidad sin diabetes.

Entre los efectos deseables más consistentes destacan la pérdida de peso clínicamente significativa ( $\geq 5\%$  a los 3 meses) y la reducción de la circunferencia de cintura. Otros beneficios metabólicos también se observaron, aunque secundarios. En cuanto a **efectos adversos**, se enfatizó el riesgo de colelitiasis, especialmente relevante en Chile por su alta prevalencia, por lo que se consensó **realizar una ecografía abdominal previa al inicio del tratamiento** en todas las personas candidatas. También se recomendó educación sobre titulación lenta de dosis y medidas dietarias para mitigar los efectos gastrointestinales.

El costo continúa siendo una barrera importante, dada la necesidad de tratamiento prolongado y el tamaño de la población objetivo. Aunque no hay estudios nacionales de costo-efectividad, evidencia internacional sugiere que la cirugía bariátrica podría ser más costo-efectiva en algunos casos, especialmente en obesidad severa, aunque su aplicabilidad a Chile sigue siendo incierta.

La estrategia de implementación debe ser supervisada y de largo plazo, reconociendo que la obesidad es una condición crónica. Se sugirió reevaluar la terapia a los 3 meses: si no se logra una pérdida  $\geq 5\%$  del peso corporal, se debe considerar un cambio de estrategia, salvo que existan otros beneficios clínicos que justifiquen continuar. En todo caso, **se recomienda mantener el tratamiento si hay respuesta, explicando que la suspensión suele llevar a re-ganancia de peso.**

Finalmente, se recaló la necesidad de un abordaje multidisciplinario, que incluya soporte nutricional continuo, actividad física regular y control de otros factores de riesgo cardiovascular. Se destacó que la evidencia más robusta proviene de semaglutida, liraglutida y dulaglutida, y no todas las moléculas de esta clase ofrecen el mismo impacto, hecho que debe considerarse tanto en decisiones clínicas como en el diseño de políticas públicas. También se recordó que las dosis utilizadas en obesidad difieren de las de diabetes, y que en Chile podrían no estar disponibles todas las formulaciones, lo que podría dificultar la implementación óptima de estas terapias (**tabla 1**).

## Implementación

La implementación debe priorizar a **personas con mayor riesgo CV, especialmente aquellas con evento CV previo y IC FEp.**

### Puntos Clave:

- **Objetivo y reevaluación temprana:** Si no se logra una reducción  $\geq 5\%$ , considerar suspender el tratamiento, a menos que el paciente no haya alcanzado la dosis adecuada, esté haciendo un uso incorrecto del fármaco, o exista otra indicación para su uso, como IC FEp.
- **Priorización:** Iniciar tratamiento en personas con obesidad sin DM2 que tengan mayor riesgo CV o evento CV previo y que no hayan respondido a intervenciones no farmacológicas.
- **Consideraciones de dosis:** Las dosis utilizadas en obesidad (e.g. semaglutida 2,4 mg/semana) son mayores que las indicadas para diabetes. Esto debe considerarse al evaluar eficacia y tolerancia.
- **Disponibilidad limitada:** No todas las presentaciones están disponibles en Chile para manejo de obesidad. Por ejemplo, Liraglutida 3,0 mg (Saxenda®) es la única presentación existente y autorizada en Chile para manejo de obesidad (**tabla 1**).

## 8. Conclusión y llamado a la acción

Este consenso chileno sobre el uso de AR-GLP-1, desarrollado por representantes de seis sociedades científicas nacionales y expertos en cardiología, diabetología, endocrinología, nefrología, nutrición y obesidad ofrece una guía integral y práctica para la incorporación racional y segura de estos fármacos en el manejo de personas con DM2, obesidad, ERC y ciertas formas de IC.

A lo largo del documento, se presenta evidencia robusta que respalda la eficacia de los AR-GLP-1 en reducir el riesgo CV, enlentecer la progresión de la enfermedad renal, mejorar el control metabólico y contribuir a la pérdida de peso sostenida, incluso en personas sin diabetes. También se abordan con transparencia las limitaciones, efectos adversos, desafíos de implementación y barreras de acceso que enfrentamos en Chile.

Frente al contexto epidemiológico nacional, caracterizado por la alta prevalencia y coexistencia de estas patologías, el panel hace un llamado urgente a que este documento se traduzca en acción clínica, organizacional y política. No basta con disponer de terapias eficaces: se requiere liderazgo, financiamiento, educación continua, regulación y políticas de salud pública coherentes, especialmente en torno a la obesidad, para garantizar un acceso equitativo y sostenible.

En esta línea, el consenso destaca que los AR-GLP-1 deben ser entendidos como una herramienta más —valiosa, sí, pero parte de un enfoque más amplio— que incluye la promoción de hábitos saludables, el acceso a tratamientos costo-efectivos ya disponibles (como iSGLT2 o IECA/ARA-II), la cirugía bariátrica en subgrupos específicos, y la integración de estrategias multidisciplinarias centradas en la persona.

El equipo de redacción y coordinación del consenso agradece profundamente el trabajo de cada uno de los panelistas, sociedades participantes y asesores expertos que contribuyeron con su experiencia, tiempo y visión a este esfuerzo colectivo. Esperamos que este documento contribuya a una mejor toma de decisiones clínicas y a la formulación de políticas públicas más justas, eficaces y centradas en las personas.

# RECOMENDACIONES DE AR-GLP-1

## Indicaciones según evidencia clínica actual

<p><b>1 DM2 + ERC</b></p> <p>Recomendación fuerte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ↓ <b>mortalidad total</b> y CV</li> <li>✓ ↓ <b>eventos renales</b></li> <li>✓ Complementa a iSGLT2, IECA, ARAII</li> <li>✓ Priorizar si VFGe &gt;25 y RAC &gt;100 mg/g</li> </ul> <p>Fuerza de la evidencia </p>	<p><b>2 ERC sin DM2</b></p> <p>Recomendación débil</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ <b>Beneficio incierto</b></li> <li>⊕ Solo un estudio disponible</li> <li>⊕ <b>No es primera línea</b></li> <li>⚠ Considerar solo si otras terapias fallan</li> </ul> <p>Fuerza de la evidencia </p>	<p><b>3 DM2 + alto riesgo CV</b></p> <p>Recomendación fuerte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ↓ <b>MACE</b></li> <li>✓ ↓ <b>mortalidad</b></li> <li>✓ ↓ <b>hospitalización por IC</b></li> <li>✓ <b>Semaglutida</b> con mejor respaldo</li> </ul> <p>Fuerza de la evidencia </p>
<p><b>4 DM2 + metformina</b></p> <p>Recomendación débil</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ vs. <b>sulfonilureas</b></li> <li>✓ Similar eficacia glicémica</li> <li>✓ Mejor <b>perfil de seguridad</b></li> <li>✓ ↓ <b>peso</b></li> </ul> <p>Fuerza de la evidencia </p>	<p><b>5 IC FEp + IMC &gt;27</b></p> <p>Recomendación fuerte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Beneficio en <b>síntomas</b> de IC</li> <li>✓ ↓ <b>empeoramiento de la IC</b></li> <li>✓ No en mortalidad</li> <li>✓ <b>Semaglutida 2,4 mg</b> especialmente</li> </ul> <p>Fuerza de la evidencia </p>	<p><b>6 Obesidad + DM2</b></p> <p>Recomendación fuerte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ↓ <b>MACE</b></li> <li>✓ ↓ <b>peso</b>, HbA1c, cintura</li> <li>✓ Buena <b>aceptabilidad</b></li> <li>✓ Priorizar si ERC, IC FEp, evento CV</li> </ul> <p>Fuerza de la evidencia </p>
<p><b>7 Obesidad sin DM2</b></p> <p>Recomendación débil</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Beneficio en <b>peso</b> y MACE</li> <li>⊕ <b>Costo alto</b></li> <li>⊕ Menor evidencia</li> <li>📅 <b>Reevaluar a 3 meses</b></li> </ul> <p>Fuerza de la evidencia </p>		

## 9. Referencias

1. International Diabetes Federation [Internet]. [cited 2025 Mar 31]. Facts & figures. Available from: <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
2. Obesity: A global epidemic that requires immediate attention [Internet]. [cited 2025 Mar 31]. Available from: <https://www.worldhealthexpo.com/insights/obesity/obesity-a-global-epidemic-that-requires-immediate-attention>
3. Americas TLRH. The coexistence of obesity and hunger in Latin America and the Caribbean. The Lancet Regional Health – Americas [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Mar 31];28. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X\(23\)00227-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(23)00227-2/fulltext)
4. Shahim B, Kapelios CJ, Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure: An Updated Review. *Card Fail Rev*. 2023 Jul 27;9: e11.
5. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(8):1342–56.
6. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):709–33.
7. Calice-Silva V, Neyra JA, Ferreira Fuentes A, Singer Wallbach Massai KK, Arruebo S, Bello AK, et al. Capacity for the management of kidney failure in the International Society of Nephrology Latin America region: report from the 2023 ISN Global Kidney Health Atlas (ISN-GKHA). *Kidney Int Suppl* (2011). 2024 Apr;13(1):43–56.
8. Facing the challenge of kidney disease in Latin America [Internet]. [cited 2025 Apr 3]. Available from: <https://www.thelancet.com/campaigns/kidney/updates/kidney-disease-in-latin-america>
9. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012 Jan 11;344: d7771.
10. Chen X, Zhang X, Xiang X, Fang X, Feng S. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2024 Oct 26;16(1):251.
11. Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S. Loss of Incretin Effect Is a Specific, Important, and Early Characteristic of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011 May;34(Suppl 2):S251–7.
12. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013 Jun 4;17(6):819–37.
13. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, Deanfield JE, Inzucchi SE, Pop-Busui R, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* [Internet]. [cited 2025 Apr 3];0(0). Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2501006>
14. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2023 Sep 21;389(12):1069–84.
15. Badve SV, Bilal A, Lee MMY, Sattar N, Gerstein HC, Ruff CT, et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on kidney and cardiovascular disease outcomes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2025 Jan 1;13(1):15–28.
16. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989–1002.
17. Imi Y, Ogawa W, Hosooka T. Insulin resistance in adipose tissue and metabolic diseases. *Diabetol Int*. 2022 Dec 22;14(2):119–24.
18. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*. 2016 Feb 13;387(10019):679–90.
19. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021 Jan 13;m4573.
20. Neves JS, Packer M, Ferreira JP. Increased Risk of Heart Failure Hospitalization With GLP-1 Receptor Agonists in Patients With Reduced Ejection Fraction: A Meta-Analysis of the EXSCEL and FIGHT Trials. *Journal of Cardiac Failure*. 2023 Jul 1;29(7):1107–9.
21. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. *JAMA*. 2020 Sep 1;324(9):879–87.
22. Gorgojo-Martínez JJ, Mezquita-Raya P, Carretero-Gómez J, Castro A, Cebrián-Cuenca A, de Torres-Sánchez A, et al. Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events in Patients Treated with Glp-1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary Expert Consensus. *Journal of Clinical Medicine*. 2023 Jan;12(1):145.
23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022 Nov;102(5S):S1–127.
24. 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 Internal Medicine*. 2022 May 1;182(5):513–9.
25. Rehfeld JF, Knop FK, Asmar A, Madsbad S, Holst JJ, Asmar M. Cholecystokinin secretion is suppressed by glucagon-like peptide-1: clue to the mechanism of the adverse gallbladder events of GLP-1-derived drugs. *Scand J Gastroenterol*. 2018 Dec;53(12):1429–32.
26. Stokes CS, Lammert F. Excess Body Weight and Gallstone Disease. *Visc Med*. 2021 Aug;37(4):254–60.

27. Masson W, Lobo M, Barbagelata L, Lavalle-Cobo A, Nogueira JP. Acute pancreatitis due to different semaglutide regimens: An updated meta-analysis. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2024 Mar 1;71(3):124–32.
28. Ayoub M, Chela H, Amin N, Hunter R, Anwar J, Tahan V, et al. Pancreatitis Risk Associated with GLP-1 Receptor Agonists, Considered as a Single Class, in a Comorbidity-Free Subgroup of Type 2 Diabetes Patients in the United States: A Propensity Score-Matched Analysis. *J Clin Med*. 2025 Feb 1;14(3):944.
29. Egan AG, Blind E, Dunder K, Graeff PA de, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs — FDA and EMA Assessment. *New England Journal of Medicine*. 2014 Feb 27;370(9):794–7.
30. Dankner R, Murad H, Agay N, Olmer L, Freedman LS. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Pancreatic Cancer Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2024 Jan 2;7(1):e2350408.
31. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019 Oct 1;7(10):776–85.
32. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology*. 2010 Apr;151(4):1473–86.
33. FDA Black Box [Internet]. [cited 2025 Jul 10]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/215866Orig1s002s006lbl.pdf?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215866Orig1s002s006lbl.pdf?utm_source=chatgpt.com)
34. Hegedüs L, Moses AC, Zdravkovic M, Le Thi T, Daniels GH. GLP-1 and Calcitonin Concentration in Humans: Lack of Evidence of Calcitonin Release from Sequential Screening in over 5000 Subjects with Type 2 Diabetes or Nondiabetic Obese Subjects Treated with the Human GLP-1 Analog, Liraglutide. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Mar 1;96(3):853–60.
35. Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, Mathieu C, Garrel R, Hillaire-Buys D, et al. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care*. 2023 Feb 1;46(2):384–90.
36. Pasternak B, Wintzell V, Hviid A, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Jonasson C, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist use and risk of thyroid cancer: Scandinavian cohort study. 2024 Apr 10 [cited 2025 May 14]; Available from: <https://www.bmj.com/content/385/bmj-2023-078225>
37. Silverii GA, Monami M, Gallo M, Ragni A, Prattichizzo F, Renzelli V, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2024;26(3):891–900.
38. Baxter SM, Lund LC, Andersen JH, Brix TH, Hegedüs L, Hsieh MHC, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Risk of Thyroid Cancer: An International Multisite Cohort Study. *Thyroid*. 2025 Jan;35(1):69–78.
39. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 23-26 October 2023 | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2023 [cited 2025 May 14]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-23-26-october-2023>
40. Simó R, Hernández C. GLP-1R as a Target for the Treatment of Diabetic Retinopathy: Friend or Foe? *Diabetes*. 2017 Jun;66(6):1453–60.
41. Kapoor I, Sarvepalli SM, D'Alessio D, Grewal DS, Hadziahmetovic M. GLP-1 receptor agonists and diabetic retinopathy: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Surv Ophthalmol*. 2023;68(6):1071–83.
42. Małyszczak A, Przeździecka-Dołyk J, Szydełko-Paśko U, Misiuk-Hojo M. Novel Antidiabetic Drugs and the Risk of Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2024 Mar 20;13(6):1797.
43. Chen JY, Hsu TW, Liu JH, Pan HC, Lai CF, Yang SY, et al. Kidney and Cardiovascular Outcomes Among Patients With CKD Receiving GLP-1 Receptor Agonists: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis*. 2025 May;85(5):555-569.e1.
44. Yang Q, Lang Y, Yang W, Yang F, Yang J, Wu Y, et al. Efficacy and safety of drugs for people with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease on kidney and cardiovascular outcomes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023 Apr; 198:110592.
45. Cao H, Liu T, Wang L, Ji Q. Comparative efficacy of novel antidiabetic drugs on cardiovascular and renal outcomes in patients with diabetic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022;24(8):1448–57.
46. García Sanchez JJ, Thompson J, Scott DA, Evans R, Rao N, Sörstadius E, et al. Treatments for Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials. *Adv Ther*. 2022 Jan;39(1):193–220.
47. Krisanapan P, Sanpawithayakul K, Pattharanitima P, Thongprayoon C, Miao J, Mao MA, et al. Safety and Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes Mellitus with Advanced and End-Stage Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diseases*. 2024 Jan 2;12(1):14.
48. Nguyen BN, Nguyen L, Mital S, Bugden S, Nguyen HV. Comparative efficacy of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in chronic kidney disease and type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Jun;25(6):1614–23.
49. Rodriguez-Valadez JM, Tahsin M, Fleischmann KE, Masharani U, Yeboah J, Park M, et al. Cardiovascular and Renal Benefits of Novel Diabetes Drugs by Baseline Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Diabetes Care*. 2023 Jun 1;46(6):1300–10.
50. Ali MU, Mancini GBJ, Fitzpatrick-Lewis D, Lewis R, Jovkovic M, Zieroth S, et al. The Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Cardiorenal Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2022 Aug;38(8):1201–10.
51. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2023 Dec 13;389(24):2221–32.
52. Abdul Wahab R, Cohen RV, le Roux CW. Recent advances in the treatment of patients with obesity and chronic kidney disease. *Ann Med*. 55(1):2203517.

53. Kamdar A, Sykes R, Morrow A, Mangion K, Berry C. Cardiovascular outcomes of glucose lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review with meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med*. 2021 Dec 22;22(4):1479–90.
54. Moiz A, Fillion KB, Toutouchi H, Tsoukas MA, Yu OHY, Peters TM, et al. Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss Among Adults Without Diabetes : A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Ann Intern Med*. 2025 Feb;178(2):199–217.
55. Lee MMY, Sattar N, Pop-Busui R, Deanfield J, Emerson SS, Inzucchi SE, et al. Cardiovascular and Kidney Outcomes and Mortality With Long-Acting Injectable and Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Individuals With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Diabetes Care*. 2025 Mar 29;48(5):846–59.
56. Ahmad E, Arsenyadis F, Almaqhawi A, Barker M, Jobanputra R, Sargeant JA, et al. Impact of novel glucose-lowering therapies on physical function in people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Diabet Med*. 2023 Jun;40(6):e15083.
57. Alfayez OM, Almutairi AR, Aldosari A, Al Yami MS. Update on Cardiovascular Safety of Incretin-Based Therapy in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials. *Canadian Journal of Diabetes*. 2019 Oct 1;43(7):538-545.e2.
58. Shi Q, Nong K, Vandvik PO, Guyatt GH, Schnell O, Rydén L, et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2023 Apr 6;381:e074068.
59. Mannucci E, Gallo M, Giaccari A, Candido R, Pintaudi B, Targher G, et al. Effects of glucose-lowering agents on cardiovascular and renal outcomes in subjects with type 2 diabetes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials with external adjudication of events. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Feb;25(2):444–53.
60. Gu S, Hu X, Zhen X, Shi L, Shao H, Sun X, et al. Comparison of Glucose-Lowering Drugs as Second-Line Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Sep 16;11(18):5435.
61. Huixing L, Di F, Daoquan P. Effect of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Prognosis of Heart Failure and Cardiac Function: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther*. 2023 Jan;45(1):17–30.
62. Kim JS, Lee G, Park KI, Oh SW. Comparative Effect of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes Mellitus on Stroke Prevention: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Metab J*. 2024 Mar;48(2):312–20.
63. Kunutsor SK, Seidu S, Dey RS, Baidoo IK, Oulhaj A. Cardiovascular and kidney benefits of SGLT-2is and GLP-1RAs according to baseline blood pressure in type 2 diabetes: a systematic meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Scand Cardiovasc J*. 2024 Dec;58(1):2418086.
64. Lavalle-Cobo A, Masson W, Lobo M, Masson G, Molinero G. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Cardioprotective Benefit in Patients with Type 2 Diabetes Without Baseline Metformin: A Systematic Review and Update Meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021 Nov;28(6):605–12.
65. Saglietto A, Falasconi G, Penela D, Francia P, Sau A, Ng FS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist semaglutide reduces atrial fibrillation incidence: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2024 Dec;54(12):e14292.
66. Malhotra K, Katsanos AH, Lambadiari V, Goyal N, Palaodimou L, Kosmidou M, et al. GLP-1 receptor agonists in diabetes for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2020 Jul;267(7):2117–22.
67. Li J, Ji C, Zhang W, Lan L, Ge W. Effect of new glucose-lowering drugs on stroke in patients with type 2 diabetes: A systematic review and Meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2023 Jan;37(1):108362.
68. Sim R, Chong CW, Loganadan NK, Fong AYY, Navaravong L, Hussein Z, et al. Comparative effectiveness of cardiovascular, renal and safety outcomes of second-line antidiabetic drugs use in people with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabet Med*. 2022 Mar;39(3):e14780.
69. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, et al. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 18;173(4):278–86.
70. Wong SY, Lee ARYB, Sia AHJ, Wo YJ, Teo YH, Teo YN, et al. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist (GLP-1RA) on Cardiac Structure and Function: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024 Apr;38(2):371–89.
71. Yoshida Y, Joshi P, Barri S, Wang J, Corder AL, O'Connell SS, et al. Progression of retinopathy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiovascular benefits in type 2 diabetes - A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2022 Aug;36(8):108255.
72. Zhang Y, Li Z, Hao Y. Comparative efficacy of GLP-1 RAs/SGLT-2 inhibitors in reducing cardiovascular events in type 2 diabetes according to baseline use of metformin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Med Res*. 2025 Jan 7;30(1):13.
73. 933509 | Stanford Health Care [Internet]. [cited 2025 Jul 17]. Available from: <https://stanfordhealthcare.org/publications/933/933509.html>
74. Gu S, Hu X, Shi L, Zhen X, Sun X, Huang M, et al. Choice of Glucose-Lowering Drugs as Initial Monotherapy for Type 2 Diabetes Patients with Contraindications or Intolerance to Metformin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Nov 30;11(23):7094.
75. Zheng H, Sigal RJ, Coyle D, Bai Z, Johnston A, Elliott J, et al. Comparative efficacy and safety of antihyperglycemic drug classes for patients with type 2 diabetes following failure with metformin monotherapy: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022 May;38(4):e3515.
76. Zhang L, Hua Z, Fang Z, Wei J, Lin Y. Efficacy and Safety of Oral Semaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *J Clin Pharmacol*. 2024 Oct;64(10):1312–25.
77. Wen Z, Sun W, Wang H, Chang R, Wang J, Song C, et al. Comparison of the effectiveness and safety of GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus patients with overweight/obesity: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025 Apr;222:111999.

78. Yao H, Zhang A, Li D, Wu Y, Wang CZ, Wan JY, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2024 Jan 29;384:e076410.
79. Zhao H, Liu Y, Liu M, Xu Y, Ling Q, Lin W, et al. Clinical Outcomes with GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Drugs*. 2023 Sep 1;83(14):1293–307.
80. Banerjee M, Maisnam I, Mukhopadhyay S. Impact of Heart Failure History at Baseline on Cardiovascular Effects of GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes: a Meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024 Aug;38(4):739–46.
81. Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, et al. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*. 2024 Sep 7;404(10456):949–61.
82. Butler J, Shah SJ, Petrie MC, Borlaug BA, Abildstrøm SZ, Davies MJ, et al. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*. 2024 Apr 27;403(10437):1635–48.
83. Albulushi A, Tanoh DB, Almustafa A, Al Matrooshi N, Zolty R, Lowes B. Comparative effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on heart failure with preserved ejection fraction in diabetic patients: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Aug 31;23(1):324.
84. Shah SJ, Sharma K, Borlaug BA, Butler J, Davies M, Kitzman DW, et al. Semaglutide and diuretic use in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF-DM trials. *Eur Heart J*. 2024 Sep 14;45(35):3254–69.
85. Verma S, Butler J, Borlaug BA, Davies M, Kitzman DW, Shah SJ, et al. Efficacy of Semaglutide by Sex in Obesity-Related Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: STEP-HFpEF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Aug 27;84(9):773–85.
86. Shi Q, Wang Y, Hao Q, Vandvik PO, Guyatt G, Li J, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*. 2024 Apr 6;403(10434):e21–31.
87. Xie Z, Zheng G, Liang Z, Li M, Deng W, Cao W. Seven glucagon-like peptide-1 receptor agonists and polyagonists for weight loss in patients with obesity or overweight: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2024 Dec;161:156038.
88. Karakasis P, Patoulias D, Pamporis K, Stachteas P, Bougioukas KI, Klisic A, et al. Safety and efficacy of the new, oral, small-molecule, GLP-1 receptor agonists orforglipron and danuglipron for the treatment of type 2 diabetes and obesity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2023 Dec;149:155710.
89. Li Y, Gong X, Gáman MA, Hernández-Wolters B, Velu P, Li Y. The effect of subcutaneous dulaglutide on weight loss in patients with Type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Invest*. 2024 Apr;54(4):e14125.
90. Long Y, Zhang Y. Liraglutide combined with metformin treatment for obese people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ir J Med Sci*. 2023 Dec;192(6):2809–14.
91. Ma H, Lin YH, Dai LZ, Lin CS, Huang Y, Liu SY. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2023 Mar 7;13(3):e061807.
92. Verma S, McGuire DK, Bain SC, Bhatt DL, Leiter LA, Mazer CD, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists liraglutide and semaglutide on cardiovascular and renal outcomes across body mass index categories in type 2 diabetes: Results of the LEADER and SUSTAIN 6 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(12):2487–92.
93. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2024 Apr 17;390(15):1394–407.
94. Lin Q, Xue Y, Zou H, Ruan Z, Ung COL, Hu H. Efficacy and safety of liraglutide for obesity and people who are overweight: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022 Dec;15(12):1461–9.
95. Singh S, Garg A, Tantry US, Bliden K, Gurbel PA, Gulati M. Safety and efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular events in overweight or obese non-diabetic patients. *Curr Probl Cardiol*. 2024 Mar;49(3):102403.
96. Zhong P, Zeng H, Huang M, Fu W, Chen Z. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity: a meta-analysis. *Endocrine*. 2022 Mar;75(3):718–24.
97. Asiabar AS, Rezaei MA, Jafarzadeh D, Rajaei S, Atefimanesh P, Soleimanpour S, et al. The cost-effectiveness analysis of semaglutide for the treatment of adult and adolescent patients with overweight and obesity: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024 Dec;80(12):1857–70.



*Este consenso fue elaborado por un grupo de expertos de forma independiente y no contó con la intervención de la industria farmacéutica. Su elaboración fue posible gracias al financiamiento gestionado por la Fundación Pro Salud Renal que, para este propósito, utilizó donaciones de diversas fuentes incluyendo aportes de la industria farmacéutica. Es importante destacar que la participación y las decisiones de los expertos se basaron únicamente en el rigor científico, garantizando la completa autonomía de sus conclusiones.*