Revista Médica de Chile
SOCIEDAD MÉDICA DE SANTIAGO • revmedchile.cl
Vol.154 • nº7 • 2026
ARTÍCULO ESPECIAL
DOI: 10.4067/S0034-98872026000701070

Consenso multidisciplinario chileno sobre el uso de agonistas de GLP-1: Recomendaciones basadas en metodología GRADE

Sebastián Cabrera[1,7,a]* Magdalena Walbaum[8,a], Tamara Bórquez[1,9], Catalina Fuentes[2,10,15], Mónica Acevedo[3,11], Paola Varleta[3,12], Pamela Belmar[4,13], Patricia Gómez[4,14], María Gabriela Sanzana[5,15], Javier Vega[5,16], Gustavo Navarro[17], Carla Saavedra[6], Mario Hernández[1], Sabrina Gómez[18], Eduardo Lorca[1,19,b].

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la obesidad, la enfermedad renal crónica (ERC) y la insuficiencia cardíaca (IC) representan un problema de salud pública en Chile y América Latina. Los agonistas del receptor de GLP-1 (AR-GLP-1), además de su efecto hipoglicemiante, han demostrado beneficios en la reducción de peso, protección cardiovascular (CV) y renal, lo que los posiciona como agentes centrales en el abordaje del síndrome cardiorrenometabólico.

Objetivo: Desarrollar un consenso nacional, basado en metodología GRADE, que sintetice la mejor evidencia disponible y la adapte al contexto sanitario chileno, con recomendaciones prácticas para el uso racional de AR-GLP-1.

Métodos: Se constituyó un panel multidisciplinario con representantes de seis sociedades científicas chilenas. Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis. La formulación de recomendaciones consideró calidad de la evidencia, balance beneficio-riesgo, factibilidad, equidad y costos.

Resultados: Se emitieron siete recomendaciones principales: (1) uso de AR-GLP-1 en DM2 con ERC (fuerte a favor, evidencia alta); (2) ERC sin DM2 (débil a favor, evidencia baja); (3) DM2 con alto riesgo CV (fuerte a favor, evidencia alta); (4) preferencia sobre sulfonilureas como terapia asociada a metformina (débil a favor, evidencia moderada-baja); (5) IC con fracción de eyección preservada y sobrepeso/obesidad (fuerte a favor, evidencia moderada-alta); (6) obesidad con DM2 (fuerte a favor, evidencia moderada-alta); y (7) obesidad sin DM2 (débil a favor, evidencia moderada).

Conclusión: Este consenso nacional resume la evidencia internacional y la adapta a la práctica clínica en Chile. Los AR-GLP-1 se consolidan como fármacos con beneficios múltiples en el manejo de DM2, ERC, IC y obesidad. Su implementación debe ser racional, equitativa y complementaria a cambios en el estilo de vida y otras terapias costo-efectivas ya establecidas.

Palabras clave: *Agonistas del Receptor del Péptido Similar al Glucagón Tipo 1; Diabetes Mellitus Tipo 2; Enfermedad Renal Crónica; Insuficiencia Cardíaca; Obesidad.*

RECIBIDO	ACEPTADO	FINANCIAMIENTO	CONFLICTO DE INTERES
02 de septiembre de 2025.	Aceptado el 09 de diciembre de 2025.	Fundación ProSalud Renal.	Los autores declaran no tener conflictos de interés.

[1]Sociedad Chilena de Nefrología. Santiago, Chile. [2]Asociación Chilena de Nutrición Clínica, Obesidad y Metabolismo. Santiago, Chile. [3]Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Santiago, Chile. [4]Sociedad Chilena de Diabetología. Santiago, Chile. [5]Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes. Santiago, Chile. [6]Sociedad Chilena de Obesidad. Santiago, Chile. [7]Sección de Nefrología, Departamento de Medicina. Hospital Clínico de la Universidad de Chile y Departamento de Nefrología, Clínica Dávila. Santiago. [8]Care Policy and Evaluation Centre. London School of Economics and Political Science. London, UK. [9]Hospital Regional de Concepción Dr. Guillermo Grant Benavente. Concepción. [10]Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina. Universidad de Chile Santiago [11]Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago. [12]Centro Cardiovascular Hospital DIPRECA. Santiago. [13]Hospital San Juan de Dios. San Fernando. [14]Sección de Diabetes, Departamento de Medicina. Hospital Clínico de la Universidad de Chile. [15]Clínica Alemana, Santiago. [16]Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. [17]Hospital Base Valdivia y Universidad Austral de Chile. [18]Hospital Clínico Universidad de Chile. [19]Departamento de Medicina Interna Oriente, Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago. [a]PhD. [b]Presidente Fundación ProSalud Renal.

Correspondencia: Sebastián Cabrera / secabrera@gmail.com Dr. Carlos Lorca Tobar 999.Independencia. Santiago, Chile.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la obesidad, la insuficiencia cardíaca (IC) y la enfermedad renal crónica (ERC) constituyen un desafío creciente de salud pública en Chile y América Latina. En la región, más de 33 millones de adultos viven con DM2[1], enfermedad asociada a una alta carga de complicaciones vasculares. La obesidad, con una prevalencia superior al 24%[2,3] supera

ampliamente el promedio global y favorece el desarrollo de DM2, hipertensión y apnea del sueño. La IC afecta a millones de personas en América Latina y representa una de las principales causas de hospitalización en mayores de 65 años[4,5]. En cuanto a la ERC, su prevalencia regional bordea el 10,2% y se asocia a la mayor tasa de mortalidad por esta causa en el mundo[6,7,8]. Estas condiciones, altamente prevalentes, comparten factores de riesgo, suelen coexistir y se potencian entre sí, elevando significativamente la morbimortalidad cardiovascular y renal en la población chilena, en una entidad que se ha denominado síndrome cardiorrenometabólico (CRM).

En el escenario actual, marcado por la elevada carga de DM2, obesidad, IC y ERC, los agonistas del receptor de GLP-1 (AR-GLP-1) han emergido como una clase terapéutica capaz de redefinir el manejo clínico. Inicialmente concebidos para el control glicémico en DM2, demostraron una pérdida de peso sostenida que extendió su indicación al tratamiento de la obesidad[9] Medline, Embase, and Web of Science. Más adelante, ensayos clínicos de gran escala confirmaron beneficios CV y renales, independientes del efecto hipoglicemiante[10,11]. Este perfil los posiciona como herramienta central en el abordaje del síndrome cardiorrenometabólico.

Su mecanismo de acción explica estos efectos pleiotrópicos: los AR-GLP-1 activan receptores de GLP-1 ubicados en tejidos clave. En el páncreas, estimulan secreción de insulina dependiente de glucosa, con bajo riesgo de hipoglicemia. En el SNC, reducen el apetito y promueven saciedad. En el tubo digestivo, enlentecen el vaciamiento gástrico, lo que potencia el control metabólico y la pérdida de peso[12]. En corazón, endotelio y riñón, inducen efectos antiinflamatorios, anti fibróticos y hemodinámicos protectores[10,12].

Dada la solidez de la evidencia internacional y la necesidad de una implementación racional en el sistema de salud chileno, un panel convocado por seis sociedades científicas chilenas elaboró el presente consenso. Su objetivo es entregar lineamientos clínicos claros y aplicables para facilitar la identificación de personas candidatas, optimizar esquemas terapéuticos y asegurar un uso seguro, eficiente y equitativo de los AR-GLP-1 en Chile. Las recomendaciones buscan apoyar la toma de decisiones en contextos de alta demanda clínica y recursos limitados, promoviendo un enfoque escalonado, centrado en el riesgo cardiovascular (CV) y renal, con criterios de priorización transparentes y ajustados a la realidad del país.

Uso Clínico Práctico de los AR-GLP-1

La implementación de los AR-GLP-1 en la práctica clínica chilena requiere conocer las formulaciones disponibles y las estrategias para optimizar su adherencia y tolerabilidad. Actualmente, en Chile se dispone de liraglutida (administración subcutánea diaria), dulaglutida (subcutánea semanal) y semaglutida (subcutánea semanal u oral diaria), cada una con indicaciones específicas aprobadas por el ISP (Tabla 1).

La principal recomendación para iniciar el tratamiento es seguir el principio de "empezar bajo e ir lento" (start low, go slow). Se debe comenzar con la dosis más baja disponible y realizar un escalonamiento gradual, usualmente cada cuatro semanas, según la tolerancia del paciente[13]. Esta estrategia es fundamental para mitigar la aparición de efectos adversos, especialmente los gastrointestinales, que son los más frecuentes y una de las principales causas de abandono terapéutico. Si un paciente presenta síntomas intolerables, se recomienda mantener la dosis previa hasta que estos se resuelvan antes de intentar un nuevo aumento. En algunos casos, una dosis de mantención inferior a la máxima puede ser suficiente y mejor tolerada[13].

La educación del paciente es un pilar del éxito terapéutico. Es crucial instruir sobre la técnica correcta de inyección subcutánea (abdomen, muslo o parte superior del brazo), enfatizando la importancia de rotar los sitios para prevenir reacciones locales[14]. Asimismo, se debe informar sobre el manejo de posibles efectos adversos y la necesidad de mantener una hidratación adecuada. En el contexto de enfermedades agudas intercurrentes (sick day), que pueden cursar con deshidratación o intolerancia digestiva, se debe considerar la suspensión transitoria de los AR-GLP-1, junto a otros fármacos como iSGLT2, metformina o bloqueadores del sistema renina-angiotensina, hasta la resolución del cuadro agudo[15].

Perfil de seguridad y reacciones adversas

Aunque los AR-GLP-1 presentan un perfil de seguridad globalmente favorable, es crucial que el equipo clínico conozca y maneje sus efectos

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
Liraglutida	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 ⩾30 o ⩾27 con comorbilidades. A partir de 12 hasta 18 años y peso corporal mas de 60 kg con obesidad por corte IMC de IOTF.
Semaglutida	Ozempic®	Lápiz de 2 mg para dosis semanales de 0.25 mg y 0.5 mg; Lápiz de 4 mg 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
Dulaglutida	Trulicity®	Lápiz precargado de 1.5 mg/0.5 ml	Subcutánea semanal	DM2 en adultos

adversos para garantizar la continuidad terapéutica. Los eventos más frecuentes son de tipo gastrointestinal: náuseas, vómitos y diarrea, con mayor incidencia durante el escalamiento de dosis. Generalmente son leves, transitorios y se atenúan con titulación progresiva y modificaciones dietéticas, como fraccionar la alimentación y evitar comidas grasas o irritantes[13] (Tabla 2).

Entre las reacciones adversas no gastrointestinales, destaca el aumento del riesgo de enfermedad biliar, especialmente en personas que reciben dosis altas o presentan una pérdida de peso rápida. La incidencia de patología biliar –incluyendo colelitiasis, colecistitis, colestasis, colangitis y necesidad de colecistectomía– se incrementa aproximadamente en un 63%, fenómeno que se atribuye a la disminución de la motilidad vesicular y a la sobresaturación de colesterol en la bilis[16,17]. En un país como Chile, con alta prevalencia de litiasis, se recomienda realizar ecografía abdominal basal en pacientes con factores de riesgo.

Respecto a pancreatitis aguda, si bien inicialmente se discutió un posible riesgo, los ensayos clínicos no han establecido una asociación causal[18,19]. Se sugiere precaución en personas con antecedentes y suspender el fármaco ante sospecha clínica. Tampoco se ha confirmado un vínculo con cáncer de páncreas[20].

El carcinoma medular de tiroides (CMT) ha sido observado en modelos animales, pero no se ha replicado consistentemente en humanos[21,22,23]. A pesar de ello, los AR-GLP-1 están contraindicados en personas con antecedentes personales o familiares de CMT o Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (NEM2)[24].

Tabla 2. Reacciones adversas gastrointestinales de AR-GLP-1.

Aspecto	Resumen
Frecuencia (4–35%).	Náuseas (15–50%), vómitos (5–20%), diarrea (5–25%), constipación Usuales al inicio,leves-moderados, abandono 1,6–6%.
Factores de riesgo	Escalamiento rápido, dosis altas, uso con metformina/omeprazol, edad ⩾75 años, ERC, neuropatía autonómica.
Prevención	Iniciar dosis baja y subir lento; mantener dosis si hay síntomas; reducir o suspender temporalmente si severos; considerar cambio de fármaco o vía.
Consejos al paciente	Comer lento, fraccionar comidas, evitar grasas, aliños, dulces, picantes y gaseosas; hidratación adecuada; manejo específico según síntoma (jengibre, probióticos, laxantes suaves).
Rol del profesional	Educar antes de iniciar, monitorizar tolerancia, ajustar dosis, manejo sintomático y de comorbilidades GI.
"Sick Day"	Suspender temporalmente ante enfermedad aguda con intolerancia GI o deshidratación; mantener hidratación y reiniciar tras recuperación.

Finalmente, en pacientes con retinopatía diabética preexistente, una reducción rápida de HbA1c puede precipitar un deterioro transitorio de la retinopatía. Por ello, se sugiere evaluación oftalmológica basal y descenso gradual de glicemia en este grupo[25,26,27].

En síntesis, con evaluación basal adecuada, titulación progresiva y vigilancia clínica, los beneficios de los AR-GLP-1 superan ampliamente sus riesgos potenciales en la práctica habitual (Tabla 3).

Metodología de elaboración del consenso

Este consenso fue desarrollado mediante un proceso estructurado, colaborativo y transparente, coordinado por la Fundación Pro Salud Renal. Participaron expertos designados por seis sociedades científicas nacionales: 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 Endocrinología y Diabetes (Soched), Sociedad Chilena de Nefrología (Sochinefro) y Sociedad Chilena de Obesidad (Sochob). El trabajo comenzó con la formulación de preguntas clínicas en formato PICO (Paciente, Intervención, Comparador y Outcome), orientadas a problemas prioritarios en la práctica nacional.

Un equipo metodológico independiente realizó una revisión sistemática de la literatura, considerando ensayos clínicos aleatorizados, metanálisis y revisiones sistemáticas. (Material suplementario. Metodología). La formulación de las recomendaciones se apoyó en la metodología GRADE, herramienta internacionalmente validada que permite calificar la calidad de la evidencia (alta, moderada, baja o muy baja) y establecer la fuerza de la recomendación (fuerte o condicional), integrando aspectos clínicos y contextuales[28].

Se realizó una búsqueda sistemática utilizando términos clave como AR-GLP-1, síndrome cardiorrenal, diabetes tipo 2, enfermedad renal crónica, obesidad, eventos cardiovasculares, calidad de vida, costo-efectividad y eventos adversos. De 187 estudios revisados a texto completo, se seleccionaron 57 revisiones sistemáticas (Material

Tabla 3. Reacciones adversas no gastrointestinales de AR-GLP-1 y prevención recomendada.

Evento Adverso	Evidencia de Riesgo en Humanos	Recomendación / Prevención
Litiasis vesicular	Aumento moderado (RR ~1.3–1.6)	Evitar en personas con litiasis activa. Monitorizar durante pérdida de peso rápida.
Pancreatitis aguda	No confirmado en RCTs; riesgo bajo	Evitar en antecedentes de pancreatitis idiopática. Educar signos de alarma.
Cáncer pancreático	No hay aumento en estudios clínicos	Vigilancia clínica habitual. No se requiere tamizaje específico.
Cáncer de tiroides (CMT) basal	Riesgo teórico, no confirmado	Contraindicado en CMT o MEN2. Evaluación y educación clínica.
Retinopatía diabética	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.

suplementario. Resultados), priorizando aquellas más recientes y con mayor proporción de estudios primarios relevantes según los desenlaces clínicos definidos[11,27,29–78,79,80,81,82,83,84]. La evidencia fue organizada en tablas estructuradas y entregada con antelación a los participantes, facilitando una revisión crítica y una discusión informada durante las sesiones presenciales. Este proceso, guiado por la metodología GRADE adoptada por el Ministerio de Salud de Chile, consideró no solo la eficacia y seguridad de las intervenciones, sino también el balance de beneficios y riesgos, los valores de los pacientes, los costos, la equidad y la factibilidad local[28,85].

Las recomendaciones finales fueron definidas por votación abierta en sesiones presenciales, con registro de conflictos de interés firmado por todos los participantes, resguardando la transparencia y la legitimidad del proceso. (Material suplementario: Síntesis de evidencia, fundamentos y justificación de las recomendaciones e implementación por pregunta PICO).

Recomendaciones del Consenso Chileno sobre AR-GLP-1.

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.

Comentario

La evidencia mostró alta calidad para mortalidad total, mortalidad CV y eventos renales mayores; moderada para hospitalización por IC y pendiente de VFGe[30,31,32,33,34,35,36,37,40]. El uso de AR-GLP-1 redujo mortalidad total (OR 0,77; IC95%: 0,60 a 0,98), mortalidad CV (OR 0,86; IC95%: 0,74 a 0,99) y eventos renales mayores (OR 0,85; IC95%: 0,77 a 0,94). También disminuyó hospitalizaciones por IC (OR 0,91; IC95%: 0,83 a 0,99), aunque sin efecto significativo en la pendiente de VFGe (MD 0,75; IC95%: 0,45 a 1,05). Los beneficios fueron clínicamente relevantes, con efectos adversos leves y manejables, principalmente gastrointestinales. El balance beneficio-riesgo favorece claramente la intervención. El costo es moderado-alto, sin estudios chilenos de costo-efectividad, aunque podría ser costo-efectiva frente a la terapia de reemplazo renal.

Implementación

Priorizar en personas con DM2 y ERC con VFGe >25 ml/min/1,73 m² y RAC >100 mg/g, donde la evidencia es más sólida. Implementar como complemento a IECA, ARAII, bloqueadores del receptor de mineralocorticoides (BRM), estatinas e iSGLT2, dado que sus beneficios son aditivos.

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

Recomendación: En personas con ERC sin DM2, 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 no utilizar estos agentes.

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

Comentarios

Se revisaron cuatro revisiones sistemáticas y un estudio randomizado para la extracción de datos relevantes en esta pregunta clínica. Cabe resaltar que sólo un estudio primario fue incluido en las revisiones sistemáticas, evaluando el uso de AR-GLP-1 en personas con ERC sin DM2[30,37,38,39,40,42]. Este trabajo mostró reducción de mortalidad (OR 0,47; IC95%: 0,33 a 0,67) y de MACE (OR 0,69; IC95%: 0,52 a 0,91) con AR-GLP-1. No hubo efecto significativo en eventos renales mayores (OR 0,99; IC95%: 0,71 a 1,39)[28,35,36,37,38,40]. La calidad de la evidencia se consideró moderada para mortalidad y MACE, y baja para el desenlace renal, dada la ausencia de beneficio y la falta de más estudios. La población del estudio incluyó etiologías diversas de ERC, siendo la obesidad la única causa específica evaluada, lo que limita la aplicabilidad. El panel destacó la relevancia de esta condición en Chile, ya que cerca de dos tercios de quienes reciben TRR no tienen DM2, pero reconoció que los beneficios potenciales serían moderados y la certeza global baja. Los efectos adversos fueron moderados y frecuentes, mayormente gastrointestinales, pero manejables. El costo es moderado-alto y no hay estudios de costo-efectividad en este subgrupo. La aceptación podría ser limitada por el precio y la evidencia insuficiente. El panel enfatiza la necesidad de más estudios antes de emitir una recomendación fuerte.

Implementación

Se sugiere que, antes de considerar AR-GLP-1 en ERC sin DM2, se optimicen intervenciones con evidencia sólida y costo-efectivas (control de presión, IECA, ARAII, BRM, estatinas, iSGLT2).

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 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.

Comentarios

Se evaluaron 14 revisiones sistemáticas para la extracción de datos relevantes en esta pregunta clínica. Diez estudios aleatorizados (71.351 participantes) demostraron que los AR-GLP-1 reducen mortalidad total (OR 0,88; IC95%: 0,82-0,93), mor-

talidad CV (OR 0,86; IC95%: 0,79-0,93), MACE (OR 0,86; IC95%: 0,81-0,90) y hospitalización por IC (OR 0,86; IC95%: 0,79-0,93), con calidad de la evidencia alta[27,27,36,42,43,44,45,46,4849,50,51,52,53,54,55,56]. El panel destacó beneficios consistentes, sin diferencias relevantes entre formulaciones orales y subcutáneas, con semaglutida como la más fuerte, seguida de liraglutida y dulaglutida. Exenatida mostró evidencia limitada y lixisenatida no evidenció beneficio CV. Los efectos adversos fueron leves a moderados, manejables, y el costo moderado con perfil favorable de costo-efectividad internacional. Sin embargo, se señaló la ausencia de estudios formales en Chile y la posible barrera del precio. La factibilidad depende de una priorización adecuada y de mejorar la accesibilidad, idealmente con reducción de precio. Su uso podría mejorar la equidad en salud al proveer prevención secundaria eficaz, siendo clave la educación clínica y la cobertura sostenible.

Implementación

Se recomienda priorizar AR-GLP-1 en DM2 con eventos CV previos (como infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular), donde el beneficio es mayor.

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.

Comentario

La evidencia (38 ECA) mostró que AR-GLP-1 más metformina, frente a metformina y sulfonilurea, no tiene beneficio en reducción de HbA1c (MD 0,02; IC95%: -0,28 a 0,32) ni glicemia en ayunas (MD -0,01; IC95%: -0,40 a 0,38), pero aumentan la proporción de pacientes que alcanza HbA1c <7% (31,7%; IC95%: 24,7-38,6), reducción de peso (MD -1,72 kg; IC95%: -2,57 a -0,87) y disminuyen riesgo de hipoglicemias (RR 0,41; IC95%: 0,18-0,93)[47,55,62,63]. La calidad fue moderada para control glicémico y alta para reducción de peso e hipoglicemia. El panel valoró especialmente la menor incidencia de hipoglicemias y la reducción ponderal, relevantes en personas mayores, con sobrepeso u obesidad. Se recomendó titulación gradual para minimizar efectos gastrointestinales. Mantener protocolos de titulación cuidadosa, evaluar costo y acceso, y considerar especialmente en escenarios donde la seguridad y la reducción de peso son prioridades clínicas.

Implementación

Priorizar AR-GLP-1 en pacientes con alto riesgo o antecedentes de hipoglicemia grave y en quienes presenten eventos CV previos o ERC, aprovechando sus beneficios adicionales.

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 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.

Comentario

Los desenlaces incluidos fueron: mortalidad por cualquier causa, mortalidad CV, MACE, capacidad funcional, empeoramiento de la IC y hospitalización por IC. Se revisaron diez revisiones sistemáticas para la extracción de datos[48,57,66,67,68,69,70,71,72,86]. La evidencia (3 a 9 ECA, n= 4.256-9.559) mostró que los AR-GLP-1 reducen significativamente MACE (OR 0,84; IC95%: 0,74-0,95) y el empeoramiento de la IC (OR 0,56; IC95%: 0,38-0,82), con calidad alta. No hubo diferencias en mortalidad total (OR 0,99; IC95%: 0,84-1,35), mortalidad CV (OR 0,92;

IC95%: 0,78-1,09) ni hospitalización por IC (OR 1,04; IC95%: 0,89-1,22). La capacidad funcional mejoró 19 m (IC95%: 4,81-33,36), pero no fue desenlace crítico. El beneficio se concentra en IC FEp con IMC >27, tratadas con semaglutida 2,4 mg/semana.

Implementación

Priorizar AR-GLP-1 en IC FEp con IMC >27, confirmando diagnóstico y descartando otras causas de disnea. Usar como complemento a iSGLT-2 y diuréticos, dentro de un manejo integral y multidisciplinario.

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

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.

Comentario

Se revisaron 10 revisiones sistemáticas que evaluaron el uso de AR-GLP-1 en personas con obesidad y DM2[64,71,72,73,74,75,76,77,79]. La evidencia muestra beneficios claros: menor riesgo de mortalidad cardiovascular (HR 0,80; IC95%: 0,65-0,98) y de MACE (HR 0,84; IC95%: 0,80-0,89), con alta calidad para este último. También se observó una reducción de HbA1c (MD -1,1%; IC95%: -1,56 a -0,64), del peso corporal (MD -4,23%; IC95%: -5,6 a -2,88) y de la circunferencia de cintura (MD -4,26 cm; IC95%: -5,46 a -3,07). A esto se suma un menor riesgo de hipoglicemias y buena aceptación por parte de los pacientes. Los efectos adversos fueron principalmente digestivos, leves o moderados, y suelen controlarse ajustando la dosis; se advirtió un posible riesgo de litiasis vesicular con descensos rápidos de peso.

Implementación

Se recomienda priorizar su uso en personas con obesidad y DM2 que tengan ERC, IC FEp, antecedente de evento cardiovascular o contraindicación para cirugía bariátrica, siempre como parte de un plan integral con apoyo nutricional, ejercicio y seguimiento estrecho.

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

En personas con obesidad sin DM2 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 no utilizar estos agentes.

Recomendación débil a favor.
Calidad de la evidencia: Moderada.

Comentario

Los desenlaces analizados fueron: mortalidad, mortalidad CV, MACE, reducción de peso corporal y reducción de circunferencia de cintura (CC). Se revisaron seis revisiones sistemáticas para la extracción de datos relevantes en esta pregunta clínica[41,73,78,81,82,83,84]. La evidencia mostró que los AR-GLP-1 reducen mortalidad (OR 0,83; IC95%: 0,70-0,92), MACE (OR 0,79; IC95%: 0,71-0,89), peso corporal (MD -6,55%; IC95%: -7,51 a -5,60) y CC (MD -5,10 cm; IC95%: -6,18 a -4,03). El efecto sobre mortalidad CV fue marginal (OR 0,84; IC95%: 0,70-1,00). Los beneficios más consistentes se dieron en pérdida de peso clínicamente significativa y reducción de CC, con buena calidad de evidencia. Se destacó el riesgo de colelitiasis, recomendando ecografía abdominal previa y titulación lenta para minimizar efectos gastrointestinales.

Implementación

Recomendar en personas con obesidad sin DM, priorizando alto riesgo CV o IC FEp. Mantener seguimiento multidisciplinario con nutrición y ejercicio, reevaluando a los 3 meses y continuando si se logra ⩾5% de pérdida de peso o se mantienen los beneficios clínicos adicionales.

Este consenso nacional sobre el uso de AR-GLP-1, fruto del trabajo colaborativo de seis sociedades científicas y especialistas de diversas disciplinas, representa un esfuerzo exhaustivo por sintetizar la mejor evidencia disponible y adaptarla a la realidad sanitaria de Chile. El documento integra datos provenientes de múltiples ensayos clínicos y revisiones sistemáticas, destacando beneficios consistentes en la reducción del riesgo CV, el enlentecimiento de la progresión de la ERC, mejor control metabólico y la pérdida de peso sostenida, incluso en personas sin diabetes (Tabla 4).

El consenso no elude las limitaciones inherentes a la evidencia ni los desafíos locales para su implementación: efectos adversos, barreras económicas, disponibilidad de formulaciones y brechas en el acceso equitativo. Estas consideraciones, lejos de restar valor, refuerzan la necesidad de un uso racional, priorizado y complementario dentro de un abordaje integral.

En un país donde la diabetes, la obesidad, la enfermedad cardiovascular y renal confluyen con alta prevalencia, esta guía debe ser catalizadora de cambios concretos. Los AR-GLP-1 no son una solución aislada, sino una herramienta de gran valor que, integrada con políticas de prevención, terapias costo-efectivas existentes, cirugía bariátrica en casos seleccionados y un modelo de atención centrado en la persona, puede contribuir a mejorar sustancialmente la salud pública.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Fundación Pro Salud Renal por la iniciativa, organización y financiamiento de este consenso. Se extiende un especial reconocimiento a todos los expertos panelistas, cuyo tiempo, conocimiento y compromiso fueron fundamentales para el desarrollo de este trabajo. Agradecemos también al equipo de coordinación y apoyo metodológico por su rigurosidad y dedicación durante todo el proceso. Este documento representa un esfuerzo colectivo destinado a mejorar la práctica clínica en Chile. Se declara que todos los participantes revelaron sus conflictos de interés, y aquellos con conflicto respecto a una pregunta específica no intervinieron en su formulación.

Tabla 4. Síntesis de recomendaciones sobre el uso de agonistas GLP-1 según metodología GRADE.

	Población objetivo recomendación	Comentario evidencia	Fuerza de	Calidad de
1	DM2 + ERC	Uso de AR-GLP-1 junto a iSGLT2, IECA/ARA II, ARM, si VFG >25 y RAC >100.	Fuerte a favor	●●●●● Alta
2	ERC sin DM2	Usar solo si otras terapias no son suficientes o contraindicadas.	Débil a favor	●○○○○ Baja
3	DM2 + alto riesgo CV	Priorizar en prevención secundaria (IAM o ACV).	Fuerte a favor	●●●●● Alta
4	DM2 para control glicémico (con metformina)	Preferir sobre sulfonilureas por menor riesgo de hipoglicemia, pérdida de peso y beneficios CV.	Débil a favor	●●○○○ Moderada-baja
5	IC FEp + IMC ⩾27	Semaglutida 2,4 mg/sem junto a iSGLT2 y diuréticos si necesarios.	Fuerte a favor	●●●●○ Moderada-alta
6	Obesidad + DM2	Priorizar en ERC, ICFEn/ICFElr, eventos CV previos o contraindicación a cirugía bariátrica.	Fuerte a favor	●●●●○ Moderada-alta
7	Obesidad sin DM2	Usar en alto riesgo CV o fracaso a cambios de estilo de vida; reevaluar a 3 meses (⩾5% pérdida de peso).	Débil a favor	●●●○○ Moderada

REFERENCIAS

1. *International Diabetes Federation [Internet]. [cited 2025 Mar 31]. Facts & figures. Available from: https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/*
2. *WHO [Internet]. [cited 2013 June 24]. WHO | Obesity and overweight. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/*
3. *Americas TLRH. The coexistence of obesity and hunger in Latin America and the Caribbean. The Lancet Regional Health – Americas [Internet]. 2023 Dec 1; 28. [cited 2025 Mar 31] Available from: 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 July 27; 9: e11.*
5. *Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. European Journal of Heart Failure. 2020; 22(8): 1342-1356.*
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): 709-733.*
7. *Calice-Silva V, Neyra JA, Ferreiro 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. *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): 776-785.*
11. *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.*
12. *Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. Cell Metab. 2013 June 4; 17(6): 819-837.*
13. *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.*
14. *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.*
15. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024 Apr; 105(4S): S117-314.*
16. *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): 1429-1432.*
17. *Stokes CS, Lammert F. Excess Body Weight and Gallstone Disease. Visc Med. 2021 Aug; 37(4): 254-260.*
18. *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): 794-797.*
19. *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): 124-132.*
20. *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.*
21. *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): 1473-1486.*
22. *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.*
23. *Pasternak B, Wintzell V, Hviid A, Eliasson B, Gudbjörnsdottir 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*
24. *ozempic.pdf [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: https://www.novo-pi.com/ozempic.pdf?*
25. *Simó R, Hernández C. GLP-1R as a Target for the Treatment of Diabetic Retinopathy: Friend or Foe? Diabetes. 2017 June; 66(6): 1453-1460.*
26. *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): 1071-1083.*
27. *Małyszczak A, Przeździecka-Dołyk J, Szydełko-Paśko U, Misiuk-Hojło 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.*
28. *Neumann I, Pantoja T, Peñaloza B, Cifuentes L, Rada G. El sistema GRADE: un cambio en la forma de evaluar la*

calidad de la evidencia y la fuerza de recomendaciones. Revista médica de Chile. 2014 May; 142(5): 630-635.

29. *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.*
30. *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.*
31. *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.*
32. *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): 1448-1457.*
33. *Garcia 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.*
34. *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.*
35. *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 June; 25(6): 1614-1623.*
36. *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 June 1; 46(6): 1300-1310.*
37. *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): 1201-1210.*
38. *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): 2221-2232.*
39. *Abdul Wahab R, Cohen RV, le Roux CW. Recent advances in the treatment of patients with obesity and chronic kidney disease. Ann Med. 2023; 55(1): 2203517.*
40. *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): 1479-1490.*
41. *Moiz A, Filion KB, Toutounchi 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.*
42. *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): 846-859.*
43. *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 June; 40(6): e15083.*
44. *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.*
45. *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.*
46. *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): 444-453.*
47. *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 Sept 16; 11(18): 5435.*
48. *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.*
49. *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): 312-320.*
50. *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.

51. *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): 605-612.*
52. *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.*
53. *Malhotra K, Katsanos AH, Lambadiari V, Goyal N, Palaiodimou L, Kosmidou M, et al. GLP-1 receptor agonists in diabetes for stroke prevention: A systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2020 July; 267(7): 2117-2122.*
54. *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.*
55. *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.*
56. *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): 278-286.*
57. *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): 371-389.*
58. *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.*
59. *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.*
60. *933509 | Stanford Health Care [Internet]. [cited 2025 July 17]. Available from: https://stanfordhealthcare.org/publications/933/933509.html*
61. *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.*
62. *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.*
63. *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): 1312-1325.*
64. *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.*
65. *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.*
66. *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 Sept 1; 83(14): 1293-1307.*
67. *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): 739-746.*
68. *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 Sept 7; 404(10456): 949-961.*
69. *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): 1635-1648.*
70. *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.*
71. *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 Sept 14; 45(35): 3254-3269.*

72. *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): 773-785.*
73. *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-e31.*
74. *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.*
75. *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.*
76. *Li Y, Gong X, Găman 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.*
77. *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): 2809-2814.*
78. *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.*
79. *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): 2487-2492.*
80. *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): 1394-1407.*
81. *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): 1461-1469.*
82. *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.*
83. *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): 718-724.*
84. *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: Asystematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2024 Dec; 80(12): 1857-1870.*
85. *Cabrera S, Walbaum M, Lorca E, Bórquez T, Mezzano S, Tagle R, et al. Consenso multidisciplinario sobre el uso de inhibidores de SGLT-2 (iSGLT-2) en la práctica clínica chilena mediante metodología GRADE. Revista médica de Chile. 2024 Feb; 152(2): 244-2452.*
86. *Waqas SA, Sohail MU, Saad M, Minhas AMK, Greene SJ, Fudim M, et al. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists in Patients With Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Cardiac Failure [Internet]. 2025 Feb [cited 2025 July 18]; Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1071916425000910*