

Agonistas GLP-1: es momento de evaluar eventos adversos mayores en extremidades en ensayos clínicos

GLP-1 receptor agonists: it is time to assess major adverse limb events in clinical trials

Fernando Garagoli* y Walter Masson

Departamento de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La enfermedad arterial de miembros inferiores (EAMI) constituye una manifestación aterosclerótica que afecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo y se caracteriza por presentar un peor pronóstico en comparación con el compromiso de otros territorios vasculares. Clínicamente, la EAMI puede cursar de forma asintomática o manifestarse dentro de un espectro que abarca desde la claudicación intermitente y molestias atípicas hasta la forma de presentación más avanzada, que es la isquemia crónica que amenaza la extremidad¹. La amputación constituye una complicación mayor dentro de los eventos vasculares que afectan a los miembros inferiores, con un elevado impacto en la morbilidad y mortalidad del paciente y en los costos para el sistema de salud².

A pesar del riesgo cardiovascular elevado y bien documentado asociado con la EAMI, esta continúa siendo subdiagnosticada y subtratada en la práctica clínica. El estudio PARTNERS evidenció que menos de la mitad de los médicos tratantes eran conscientes del diagnóstico en sus pacientes con EAMI, lo que revela una brecha crítica en el reconocimiento de esta enfermedad³. Asimismo, persisten desigualdades en la implementación de estrategias de prevención secundaria en comparación con otros territorios vasculares, como la enfermedad coronaria o la isquemia cerebrovascular⁴.

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*) han demostrado beneficios cardíacos, renales y metabólicos consistentes en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) y alto riesgo cardiovascular, incluyendo aquellos con EAMI. Sin embargo, a pesar de la creciente evidencia que respalda su eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares adversos mayores, los datos disponibles sobre eventos adversos mayores en las extremidades siguen siendo limitados, principalmente debido a la infrarrepresentación de esta población o a la evaluación insuficiente de desenlaces específicos relacionados con las extremidades en los grandes ensayos clínicos. Las guías clínicas actuales respaldan el uso de los agonistas del receptor del GLP-1 con una recomendación de clase I para la reducción de los eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes con EAMI y DM2. No obstante, dichas guías no emiten recomendaciones concluyentes respecto a los eventos adversos mayores en las extremidades, limitándose a una sugerencia de clase IIb que indica que un control glucémico óptimo podría mejorar los desenlaces relacionados con las extremidades en este grupo de alto riesgo⁵.

Recientemente, nuestro grupo de investigación ha publicado un metaanálisis en el que se evidenció que

*Correspondencia:

Fernando Garagoli

E-mail: fernando.garagoli@hospitalitaliano.org.ar

Fecha de recepción: 23-05-2025

Fecha de aceptación: 12-07-2025

DOI: 10.24875/ACM.25000107

Disponible en internet: 30-09-2025

Arch Cardiol Mex. 2026;96(2):99-101

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2025 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

los agonistas del receptor del GLP-1 se asocian con una reducción del 22% en el riesgo de eventos adversos mayores en las extremidades, definido como la combinación de revascularización o amputación (*odds ratio*: 0.78; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.62-0.98; $I^2 = 39\%$) en pacientes con DM2, independientemente del antecedente de EAMI⁶. A pesar de la sólida evidencia sobre los beneficios cardiovasculares de este grupo de fármacos, hasta la fecha de dicho metaanálisis solo cuatro ensayos clínicos habían reportado desenlaces relacionados con eventos adversos mayores en las extremidades, y en general lo hicieron como objetivos secundarios o a través de un análisis *post hoc*. Esta infrarrepresentación resulta paradójica, considerando que la EAMI confiere un riesgo cardiovascular incluso mayor que el de la enfermedad coronaria aislada, pero ha recibido considerablemente menos atención en la investigación clínica. La escasa evaluación de desenlaces específicos de EAMI no solo limita nuestra comprensión del potencial terapéutico de los agonistas del receptor GLP-1, sino que perpetúa inequidades en la atención cardiovascular.

En este contexto, el ensayo STRIDE -un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo- evaluó los efectos de la semaglutida por vía subcutánea sobre la capacidad de marcha en 792 pacientes con DM2 y EAMI, específicamente con claudicación intermitente. Tras 52 semanas de tratamiento, se observó una mejora significativa en la distancia de caminata en el grupo tratado con semaglutida⁷. Si bien estos hallazgos aportan datos relevantes sobre el beneficio funcional del tratamiento, también evidencian limitaciones persistentes tanto en la práctica clínica como en el diseño de los ensayos relacionados con la EAMI. En este sentido, la capacidad de marcha puede estar influida de manera indirecta por la pérdida de peso y las mejoras metabólicas generales inducidas por los agonistas del receptor GLP-1, más que por un efecto vascular directo. Esta interpretación cobra particular importancia al considerar que la mayoría de los participantes en el estudio STRIDE presentaba sobrepeso u obesidad, condición que puede contribuir a la presencia de síntomas de pseudoclaudicación no necesariamente relacionados con insuficiencia arterial. Además, el diagnóstico de EAMI en este estudio se basó exclusivamente en parámetros hemodinámicos indirectos, como los índices tobillo-brazo o dedo-brazo (evaluaciones que cuentan con limitaciones sobre todo en la población con diabetes y sobrepeso u obesidad), sin estimaciones hemodinámicas directas sobre las obstrucciones arteriales mediante ultrasonido Doppler, lo cual impide la caracterización precisa de la enfermedad y la evaluación del efecto terapéutico.

El ensayo SOUL, cuyos resultados se publicaron con posterioridad a nuestro metaanálisis, ha aportado evidencia adicional al demostrar que el uso de semaglutida oral se asoció con una reducción de los eventos adversos mayores en las extremidades (*hazard ratio*: 0.71; IC 95%: 0.52-0.96), definidos como un compuesto de hospitalización por isquemia aguda o crónica de miembros inferiores⁸. No obstante, por el diseño del estudio y la naturaleza exploratoria de dicho desenlace, no pueden realizarse inferencias concluyentes respecto a este resultado.

En conclusión, ante el creciente cuerpo de evidencia sobre los beneficios cardiovasculares de los agonistas del receptor GLP-1, resulta fundamental que los futuros ensayos clínicos prioricen la inclusión de eventos clínicamente relevantes asociados a la EAMI. En este contexto, sugerimos considerar como desenlaces primarios duros las hospitalizaciones por isquemia crónica que amenaza la extremidad, el requerimiento de revascularización vinculado a esta forma de presentación clínica y las amputaciones. La incorporación de estos eventos permitirá caracterizar con mayor precisión el impacto de los agonistas del receptor GLP-1 sobre la vasculatura periférica y avanzar hacia una medicina verdaderamente orientada a las poblaciones de alto riesgo.

Financiamiento

Los autores declaran que no han recibido financiamiento de ninguna entidad pública o privada para la elaboración del presente artículo.

Conflicto de intereses

W. Masson ha participado como conferencista para Novo Nordisk. F. Garagoli declara no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Adou C, Magne J, Gazere N, Aouida M, Chastaingt L, Aboyans V. Global epidemiology of lower extremity artery disease in the 21st century (2000-21): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2024;31:803-11.
2. Jodheea-Jutton A, Hindocha S, Bhaw-Luximon A. Health economics of diabetic foot ulcer and recent trends to accelerate treatment. *Foot*. 2022;52:101909.
3. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286:1317-24.
4. Cacoub PP, Abola MTB, Baumgartner I, Bhatt DL, Creager MA, Liau CS, et al. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis*. 2009;204:e86-92.
5. Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, Anya S, Brewster LP, Byrd L, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VES guideline for the management of lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149:e1313-410.
6. Garagoli F, Masson W, Barbagelata L, Lobo M. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on the risk of major adverse limb events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2025;72:501562.
7. Bonaca MP, Catarig AM, Houliand K, Ludvik B, Nordanstig J, Ramesh CK, et al. Semaglutide and walking capacity in people with symptomatic peripheral artery disease and type 2 diabetes (STRIDE): a phase 3b, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2025;405:1580-93.
8. 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. *N Engl J Med*. 2025;392:2001-12.