

TRABAJO FIN DE MÁSTER

EFFECTO DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 SOBRE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES Y EL CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 Y/O OBESIDAD EN ATENCIÓN PRIMARIA: ENSAYO CLÍNICO PROSPECTIVO

Alumno: Miñarro Díaz, Carlos

Tutor: Clua Espuny, José Luis

Co-tutora: Carratalá Munuera, Concepción

Máster Universitario de Investigación en Atención Primaria

Curso: 2025-2026

INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE

Nombre del tutor/a:	José Luis Clua Espuny
Nombre del estudiante:	Carlos Miñarro Díaz
Tipo de actividad:	2. Sin implicaciones ético-legales
2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	Efecto de los agonistas del receptor GLP-1 sobre los eventos cardiovasculares y el control metabólico en pacientes con diabetes tipo 2 y/o obesidad en Atención Primaria: ensayo clínico prospectivo.
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional:	260330104100
Código de autorización COIR	TFM.MPA.JLCE.CMD.260330
Caducidad	2 años

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la obesidad constituyen dos de los principales problemas de salud pública, asociados a un incremento significativo del riesgo cardiovascular. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) han demostrado beneficios metabólicos y cardiovasculares en ensayos clínicos, aunque la evidencia en condiciones reales de Atención Primaria sigue siendo limitada.

Objetivo: Evaluar el efecto del tratamiento con arGLP-1 sobre la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) y el control metabólico en pacientes con DM2 y/o obesidad atendidos en Atención Primaria.

Material y métodos: Se propone un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto y con evaluación ciega de eventos, que incluirá 3.100 pacientes de 40 a 75 años con DM2 y/o obesidad. Los participantes serán asignados a tratamiento con arGLP-1 o a tratamiento estándar, con un seguimiento de 4 años. La variable principal será la incidencia de MACE (infarto agudo de miocardio, ictus, hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular). Entre las variables secundarias se evaluarán HbA1c, peso corporal, índice de masa corporal, perfil lipídico, multimorbilidad y eventos adversos. El análisis se realizará por intención de tratar mediante modelos de supervivencia de Kaplan-Meier y regresión de Cox.

Aplicabilidad: Este estudio permitirá generar evidencia sobre la efectividad cardiovascular y metabólica de los arGLP-1 en el ámbito de la Atención Primaria, facilitando una mejor selección de pacientes y optimizando las estrategias terapéuticas en población con elevada carga de riesgo cardiovascular y multimorbilidad.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Obesidad; Agonistas del Receptor del Péptido Similar al Glucagón-1; Atención Primaria; Enfermedades Cardiovasculares.

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity are major public health challenges associated with a substantially increased cardiovascular risk. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) have demonstrated metabolic and cardiovascular benefits in randomized clinical trials; however, real-world evidence in primary care settings remains limited.

Objective: To assess the effect of GLP-1 receptor agonists on major adverse cardiovascular events (MACE) and metabolic control in patients with T2DM and/or obesity managed in primary care.

Methods: A multicenter, randomized, open-label clinical trial with blinded endpoint assessment is proposed. A total of 3,100 patients aged 40 to 75 years with T2DM and/or obesity will be randomly assigned to receive either GLP-1 receptor agonists or standard care. Participants will be followed for four years. The primary outcome will be the incidence of MACE, defined as myocardial infarction, stroke, hospitalization for heart failure, or cardiovascular death. Secondary outcomes will include HbA1c, body weight, body mass index, lipid profile, multimorbidity burden, and adverse events. Data will be analyzed according to the intention-to-treat principle using Kaplan-Meier survival analysis and Cox proportional hazards models.

Applicability: This study will provide robust evidence regarding the cardiovascular and metabolic effectiveness of GLP-1 receptor agonists in routine primary care, supporting clinical decision-making and optimizing treatment strategies for high-risk patients with T2DM and obesity.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus; Obesity; Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists; Primary Care; Cardiovascular Diseases.

ÍNDICE

1. Pregunta de investigación	5
2. Pregunta en formato PICO	5
3. Introducción. Justificación del estudio	5
4. Hipótesis	7
5. Objetivos	8
6. Materiales y métodos	9
6.1. Diseño de estudio	9
6.2. Población diana y población a estudio	9
6.3. Criterios de inclusión y exclusión	9
6.4. Cálculo del tamaño de la muestra	10
6.5. Método de muestreo	11
6.6. Método de recogida de datos	11
6.7. Variables	11
6.8. Descripción de la intervención	12
6.9. Descripción del seguimiento	13
6.10. Estrategia de análisis estadístico	14
7. Aplicabilidad y utilidad de los resultados	16
8. Estrategia de búsqueda bibliográfica	16
9. Limitaciones y posibles sesgos, métodos utilizados para minimizar los posibles riesgos	17
10. Aspectos éticos de la investigación	17
11. Calendario y cronograma	18
12. Personal que participará y cuál es su responsabilidad	20
13. Instalaciones e instrumentación	21
14. Presupuesto	21
15. Referencias bibliográficas	24

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El tratamiento con agonistas del receptor GLP-1, reduce la incidencia de eventos cardiovasculares mayores y mejora el control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y/o obesidad atendidos en Atención Primaria en comparación con el tratamiento estándar sin uso de agonistas del receptor GLP-1?

2. PREGUNTA EN FORMATO PICO

P (pacientes): Pacientes adultos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y/o obesidad atendidos en consulta de Atención Primaria.

I (intervención): Tratamiento con agonistas del GLP-1, incluidos los agonistas duales GIP/GLP-1 (tirzepatida), asignado de forma aleatorizada.

C (comparación): Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y/o obesidad, con tratamiento estándar, que no reciben tratamiento con agonistas del GLP-1.

O (outcome o resultados): disminución significativa en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en pacientes tratados con agonistas del receptor GLP-1 en comparación con aquellos que reciben tratamiento estándar durante el periodo de seguimiento.

T (tiempo): seguimiento de 4 años.

3. INTRODUCCIÓN. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la obesidad constituyen dos de los principales problemas de salud pública a nivel mundial y representan una importante carga asistencial para los sistemas sanitarios, especialmente en el ámbito de la Atención Primaria (1,2). Ambas entidades se asocian a un aumento significativo de la morbilidad cardiovascular y a una elevada prevalencia de enfermedades crónicas concomitantes, configurando un contexto de multimorbilidad que condiciona un peor pronóstico clínico y un mayor consumo de recursos sanitarios (3).

En España, la Atención Primaria desempeña un papel fundamental en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes con DM2 y obesidad. Este nivel asistencial atiende a una población caracterizada con frecuencia por edad avanzada, presencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular, polifarmacia y coexistencia de diversas enfermedades crónicas (4). En este contexto, la elección de estrategias terapéuticas eficaces y seguras resulta esencial para mejorar los resultados clínicos a largo plazo y reducir la carga de enfermedad asociada.

En los últimos años, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) han adquirido un papel relevante en el tratamiento farmacológico de la DM2 y, más recientemente, de la obesidad. Estos fármacos han demostrado mejorar el control glucémico, favorecer una pérdida de peso clínicamente significativa y presentar un perfil de seguridad favorable, lo que ha llevado a su incorporación en las recomendaciones de las principales guías clínicas internacionales (5,11).

Además de sus efectos metabólicos, diversos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado beneficios cardiovasculares asociados al uso de agonistas del receptor GLP-1. Estudios como LEADER, SUSTAIN-6 y REWIND han mostrado una reducción significativa en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (major adverse cardiovascular events, MACE) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y elevado riesgo cardiovascular (6,12–15). Asimismo, metaanálisis recientes han confirmado que los agonistas del receptor GLP-1 reducen de forma significativa el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, mortalidad cardiovascular y progresión de enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2 (16,17).

Más recientemente, el desarrollo de agonistas duales de los receptores GIP/GLP-1, como la tirzepatida, ha ampliado las opciones terapéuticas disponibles. Estos fármacos han mostrado resultados prometedores tanto en el control metabólico como en la reducción del peso corporal en pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad (8,18). De forma adicional, estudios recientes han demostrado beneficios cardiovasculares incluso en población con obesidad sin

diabetes, lo que sugiere un posible papel de estos tratamientos en la prevención cardiovascular más allá del control glucémico (19).

Sin embargo, gran parte de la evidencia disponible procede de ensayos clínicos realizados en poblaciones seleccionadas y en condiciones altamente controladas, con criterios de inclusión y exclusión que pueden limitar la generalización de los resultados a la práctica clínica habitual (9). En particular, la población atendida en Atención Primaria suele presentar una mayor complejidad clínica, con mayor prevalencia de multimorbilidad, heterogeneidad en los perfiles de riesgo cardiovascular y variabilidad en la adherencia terapéutica.

Asimismo, el rápido incremento en la utilización de estos fármacos, tanto en el tratamiento de la DM2 como en la obesidad, ha generado un debate clínico y sanitario relevante en torno a aspectos como la selección adecuada de pacientes, la duración óptima del tratamiento, la sostenibilidad de los sistemas sanitarios y la seguridad a largo plazo en condiciones de práctica real (20). En este contexto, la generación de evidencia clínica en poblaciones atendidas en Atención Primaria resulta especialmente relevante para comprender mejor el impacto de estos tratamientos en escenarios asistenciales habituales (21).

Por todo ello, se plantea la realización de un ensayo clínico prospectivo en el ámbito de la Atención Primaria con el objetivo de evaluar el efecto del tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 sobre el control metabólico, la evolución ponderal y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y/o obesidad, así como analizar su relación con el perfil clínico y la carga de multimorbilidad en esta población.

4. HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H0)

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y/o obesidad atendidos en Atención Primaria, el tratamiento con agonistas del GLP-1 no se asocia con diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) a medio plazo, ni en

el control metabólico ni en el perfil clínico y la multimorbilidad, en comparación con pacientes no tratados con arGLP-1.

Hipótesis alternativas (H1)

- **Hipótesis alternativa principal:**

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y/o obesidad atendidos en Atención Primaria tratados con agonistas del GLP-1 presentan una menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) a medio plazo en comparación con pacientes no tratados con arGLP-1.

- **Hipótesis alternativas secundarias:**

- Los pacientes tratados con agonistas del GLP-1 presentan un mejor control metabólico, evaluado mediante HbA1c, peso corporal y perfil lipídico, en comparación con pacientes no tratados con arGLP-1.
- Los pacientes tratados con agonistas del GLP-1 presentan un mejor perfil clínico y menor carga de multimorbilidad a medio plazo en comparación con pacientes no tratados con arGLP-1.

5. OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar el efecto del tratamiento con agonistas del receptor GLP-1, en comparación con el tratamiento estándar, sobre la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y/o obesidad atendidos en Atención Primaria.

Objetivos secundarios

- Analizar el control glucémico (HbA1c).
- Evaluar cambios en peso corporal.
- Analizar el perfil lipídico.
- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con DM2 y/o obesidad incluidos en el estudio.

- Evaluar la carga de multimorbilidad y la presencia de comorbilidades cardiovasculares en ambos grupos.
- Describir la incidencia de eventos adversos asociados al tratamiento con agonistas del GLP-1 en el ámbito de Atención Primaria.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1. Diseño de estudio

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, de carácter prospectivo y multicéntrico, desarrollado en centros de Atención Primaria de la Comunitat Valenciana.

6.2. Población diana y población a estudio

Pacientes adultos, entre 40 y 75 años, con diagnóstico de diabetes mellitus y/o obesidad atendidos en Atención Primaria.

6.3. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Pacientes adultos, entre 40 y 75 años.
- Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (según criterios ADA) y/o obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$).
- Seguimiento habitual en Atención Primaria.
- Indicación clínica de tratamiento antidiabético o antiobesidad según criterio médico.
- Firma de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Diabetes mellitus tipo 1 u otros tipos específicos de diabetes.
- Tratamiento previo con agonistas del receptor GLP-1 en los 3 meses previos a la inclusión en el estudio o duración del tratamiento inferior a 3 meses.
- Evento cardiovascular mayor (MACE), definido como infarto agudo de miocardio, ictus, hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte

cardiovascular, ocurrido en los 3 meses previos a la inclusión en el estudio.

- Enfermedad avanzada con pronóstico vital inferior a 12 meses objetivado mediante diagnóstico de neoplasia metastásica, insuficiencia cardiaca NYHA IV, EPOC GOLD IV, enfermedad renal estadio 5 sin tratamiento sustitutivo o inclusión en programa de cuidados paliativos.
- Embarazo y lactancia.

6.4. Cálculo del tamaño de la muestra

El tamaño muestral se calculó para comparar dos grupos: pacientes tratados con agonistas del receptor GLP-1 frente a pacientes con tratamiento estándar sin arGLP-1 (grupo control).

A partir de los resultados de ensayos clínicos previos como LEADER, SUSTAIN-6 y REWIND, se asumió una incidencia aproximada de eventos cardiovasculares mayores (MACE) del 10% en el grupo control y del 7% en el grupo tratado con arGLP-1 durante el periodo de seguimiento.

Con un nivel de significación $\alpha = 0,05$ y una potencia estadística del 80%, el tamaño muestral se estimó mediante la fórmula para la comparación de dos proporciones independientes:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot [p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2)]}{(p_1 - p_2)^2}$$

donde:

- $Z_{\alpha/2} = 1,96$ para un nivel de significación de 0,05
- $Z_{\beta} = 0,84$ para una potencia estadística del 80%
- $p_1 = 0,07$
- $p_2 = 0,10$

El tamaño mínimo estimado fue de 1350 pacientes por grupo. Considerando una pérdida potencial durante el seguimiento estimada en 15%, el tamaño muestral final requerido se estableció en aproximadamente 1550 pacientes por grupo, lo que supone un total de 3100 pacientes en el estudio.

6.5. Método de muestreo

El método de muestreo será consecutivo, incluyendo a los pacientes que acudan al centro de salud durante el periodo de reclutamiento y cumplan los criterios de selección previamente establecidos. Se realizará la inclusión mediante intención de tratar, incluyendo a todos los pacientes según el grupo asignado tras la aleatorización. De forma complementaria se realizará un análisis por protocolo como análisis de sensibilidad, considerando únicamente aquellos participantes que completen el seguimiento sin desviaciones relevantes del protocolo.

6.6. Método de recogida de datos

Los datos se obtendrán a partir de la historia clínica electrónica, entrevista clínica, exploración clínica y resultados de pruebas analíticas habituales.

6.7. Variables

Variable principal

- Incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE), definidos como infarto agudo de miocardio, ictus, hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular durante el periodo de seguimiento.

Variables secundarias

- Control metabólico:
 - HbA1c (%), determinada mediante analítica sanguínea.
 - Peso corporal (kg) e índice de masa corporal (kg/m^2), medidos en consulta mediante báscula calibrada y tallímetro homologado.
 - Perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos), determinado mediante analítica sanguínea.
- Perfil clínico y multimorbilidad:
 - Número y tipo de comorbilidades crónicas.
 - Enfermedad cardiovascular previa:
 - Infarto agudo de miocardio.
 - Ictus isquémico o hemorrágico.
 - Angina estable o inestable.

- Revascularización coronaria.
 - Enfermedad arterial periférica.
 - Insuficiencia cardíaca crónica.
- Polifarmacia, definida como el uso concomitante de 5 o más medicamentos prescritos de forma crónica (duración ≥ 3 meses) en el momento de la inclusión en el estudio.

6.8. Descripción de la intervención

Los pacientes asignados al grupo intervención recibirán tratamiento con agonistas del receptor GLP-1, incluidos agonistas duales GIP/GLP-1, según criterios clínicos estandarizados basados en el algoritmo de tratamiento de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) para la DM2:

- DM2 con control glucémico subóptimo ($HbA1c \geq 7\%$) a pesar de tratamiento con metformina o incompatibilidad/intolerancia a ella.
- DM2 con enfermedad cardiovascular establecida (antecedente de IAM, ictus o enfermedad arterial periférica).
- DM2 con alto riesgo cardiovascular: presencia de al menos dos factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo, obesidad [$IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$]).

Para los pacientes con obesidad sin DM2, los criterios serían:

- Obesidad con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$
- Sobrepeso con $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$, con comorbilidades asociadas: HTA, dislipemia, SHAS, enfermedad cardiovascular.

Los pacientes asignados al grupo control recibirán el tratamiento habitual estándar optimizado para la diabetes mellitus tipo 2 y/o obesidad, excluyendo el uso de arGLP-1 al inicio del estudio.

En caso de que, durante el seguimiento, surja una indicación clínica formal de tratamiento con arGLP-1, o el paciente rechace el tratamiento asignado, o presente efectos adversos que obliguen a modificarlo, el manejo clínico podrá ajustarse según criterio médico. No obstante, los pacientes no serán excluidos

del estudio por cambios terapéuticos, y el análisis principal se realizará siguiendo el principio de intención de tratar, considerando a los participantes según el grupo de tratamiento inicialmente asignado.

La asignación a los grupos se realizará mediante aleatorización simple en proporción 1:1, utilizando una secuencia generada por ordenador.

El estudio será de carácter abierto debido a la naturaleza de la intervención farmacológica. No obstante, la evaluación de los eventos cardiovasculares mayores será realizada por investigadores independientes cegados al grupo de asignación.

6.9. Descripción del seguimiento

Se propone un seguimiento de 4 años desde la inclusión del paciente.

Durante este periodo se realizarán visitas de seguimiento en consulta de Atención Primaria, en las que se recogerán las variables de estudio y se registrará la aparición de eventos cardiovasculares mayores y posibles efectos adversos. Se establecerá el siguiente calendario protocolizado de visitas:

Visita inicial (mes 0):

- Recogida de variables sociodemográficas y clínicas.
- Registro de antecedentes cardiovasculares.
- Peso, IMC, tensión arterial (TA).
- Analítica basal (HbA1c, perfil lipídico, función renal).
- Registro de tratamiento farmacológico activo.

Visitas de seguimiento:

- Mes 3 y mes 6:
 - Peso, IMC, TA.
 - Evaluación de adherencia.
 - Registro de efectos adversos.
 - Ajuste terapéutico si procede.

- Mes 12 y posteriormente cada 6 meses hasta el mes 48:
 - Peso, IMC, TA.
 - HbA1c (si DM2).
 - Perfil lipídico anual.
 - Registro de eventos cardiovasculares mayores (MACE).
 - Revisión de hospitalizaciones o urgencias.
 - Evaluación de efectos adversos.

6.10. Estrategia de análisis estadístico

El análisis estadístico se realizará utilizando el programa SPSS (versión 31) o software equivalente. Se considerará estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ (bilateral). Los resultados se expresarán con intervalos de confianza (IC) del 95%.

El análisis principal se llevará a cabo siguiendo el principio de intención de tratar (intention-to-treat, ITT), incluyendo a todos los pacientes según el grupo asignado en la aleatorización. De forma complementaria, se realizará un análisis por protocolo como análisis de sensibilidad.

En primer lugar, se realizará un análisis descriptivo de las características basales de los participantes. Las variables cuantitativas se expresarán como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIQ), según la distribución de los datos, evaluada mediante pruebas de normalidad. Las variables cualitativas se describirán mediante frecuencias absolutas y porcentajes. La comparabilidad entre grupos se evaluará mediante la prueba t de Student o U de Mann-Whitney para variables cuantitativas, y mediante chi-cuadrado o test exacto de Fisher para variables cualitativas.

La variable principal será el tiempo hasta la aparición del primer evento cardiovascular mayor (MACE) durante el seguimiento. La incidencia de MACE se describirá mediante incidencia acumulada durante el periodo de seguimiento y tasa de incidencia expresada como número de eventos por 1.000 personas-año de seguimiento en cada grupo de tratamiento. El tiempo de seguimiento se calculará desde la fecha de inclusión hasta la aparición del primer evento MACE,

pérdida de seguimiento o finalización del estudio. La comparación de las tasas de incidencia entre grupos se realizará mediante el cálculo de razones de incidencia (IRR) con sus intervalos de confianza del 95%.

Se realizará un análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier, comparando las curvas entre grupos con la prueba de log-rank. Para el análisis multivariante de factores asociados a la aparición de MACE se emplearán modelos de regresión de Cox. Los resultados se expresarán como hazard ratios (HR) con IC del 95%, ajustando por variables clínicamente relevantes como edad, sexo, índice de masa corporal, presencia de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo y antecedentes de enfermedad cardiovascular. Se verificará el supuesto de riesgos proporcionales.

Las variables secundarias (HbA1c, peso corporal y perfil lipídico) se analizarán mediante modelos lineales mixtos para medidas repetidas, incluyendo el efecto del tiempo, el grupo de tratamiento y su interacción. De forma complementaria, se analizarán los cambios entre el valor basal y los 12 meses mediante pruebas paramétricas o no paramétricas según proceda.

La incidencia de eventos adversos se describirá mediante frecuencias y porcentajes, comparándose entre grupos mediante chi-cuadrado o test exacto de Fisher.

El manejo de los datos faltantes se realizará mediante técnicas de imputación múltiple, asumiendo un mecanismo de datos ausentes al azar. Se realizará un análisis de sensibilidad mediante análisis por protocolo.

Se llevarán a cabo análisis de subgrupos preespecificados (diabetes mellitus tipo 2 frente a obesidad, presencia de enfermedad cardiovascular previa y nivel de riesgo cardiovascular), evaluando posibles interacciones con el tratamiento. Además, se realizará un análisis estratificado por sexo (hombres y mujeres) para evaluar posibles diferencias en el efecto del tratamiento sobre la incidencia de eventos cardiovasculares mayores.

Se aplicarán métodos de ajuste por comparaciones múltiples en el análisis de variables secundarias cuando sea necesario.

Todos los análisis se realizarán siguiendo las recomendaciones metodológicas para ensayos clínicos y se comprobarán los supuestos estadísticos de las pruebas empleadas.

7. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS SI SE CUMPLIERA LA HIPÓTESIS

Este estudio permitiría aportar evidencia sobre la efectividad de los agonistas del receptor GLP-1 en condiciones de práctica clínica real en Atención Primaria, donde se atiende la mayor parte de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. Esto podría contribuir a mejorar la toma de decisiones terapéuticas en este ámbito asistencial.

Además, los resultados podrían ayudar a identificar el impacto de estos tratamientos sobre la reducción de eventos cardiovasculares mayores, así como sobre el control metabólico y el peso corporal, lo cual sería relevante para optimizar la selección de pacientes candidatos a estos fármacos.

Desde el punto de vista de la salud pública, el estudio podría aportar evidencia útil para el diseño de estrategias destinadas a reducir la morbilidad cardiovascular asociada a la diabetes tipo 2 y la obesidad. Asimismo, los resultados podrían contribuir a ampliar el conocimiento científico sobre la efectividad de estos tratamientos en poblaciones atendidas en Atención Primaria, además de servir como base para investigaciones posteriores que aborden temas similares.

8. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para la contextualización del estudio se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed/MEDLINE y Cochrane Library, utilizando como estrategia los *Medical Subject Headings* (MeSH): “*Type 2 Diabetes Mellitus*”, “*Obesity*”, “*GLP-1 receptor agonists*”, “*tirzepatide*”, “*cardiovascular outcomes*”, “*major adverse cardiovascular events*” y “*primary care*”.

Los términos se combinaron mediante operadores booleanos (AND, OR), dando lugar a la siguiente fórmula de búsqueda:

(Type 2 diabetes mellitus OR obesity) AND

(GLP-1 receptor agonist OR tirzepatide) AND

(cardiovascular outcomes OR major adverse cardiovascular events) AND

(primary care).

9. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS, MÉTODOS UTILIZADOS PARA MINIMIZAR LOS POSIBLES RIESGOS

Entre las posibles limitaciones del estudio se encuentra el periodo prolongado de seguimiento (4 años), que podría dar lugar a pérdidas de pacientes durante el estudio, así como la variabilidad en la adherencia al tratamiento.

Respecto a los posibles sesgos, podrían aparecer sesgos de selección si la muestra no representa adecuadamente a la población general con diabetes tipo 2 y obesidad. Para minimizarlo se han definido claramente criterios de inclusión y exclusión.

También podría existir sesgo de información, que se reducirá mediante la utilización de protocolos estandarizados de recogida de datos clínicos y analíticos. Los posibles factores de confusión, como edad, sexo o comorbilidades, se tendrán en cuenta en el análisis estadístico.

10. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Este estudio se realizará conforme a los principios de la Declaración de Helsinki y a la normativa vigente en investigación biomédica, concretamente la Ley 14/2007 de investigación Biomédica. El proyecto fue valorado por el COIR de la UMH, verificando que su planteamiento garantiza la seguridad y bienestar de los pacientes.

El tratamiento de los datos personales cumplirá con el Reglamento General de Protección de Datos (UE 2016/679) y la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales. Los datos serán tratados de forma anónima y codificados para garantizar la confidencialidad de los participantes.

El estudio será sometido a evaluación y aprobación por un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) previamente al inicio del reclutamiento. Asimismo, el protocolo será registrado en la plataforma internacional ClinicalTrials.gov antes de la inclusión del primer participante, garantizando la transparencia y trazabilidad del estudio.

Todos los participantes recibirán información clara y comprensible sobre los objetivos y procedimientos del estudio y deberán firmar un consentimiento informado antes de su inclusión.

Dado que se trata de tratamientos utilizados en la práctica clínica habitual, los riesgos adicionales para los pacientes se consideran mínimos. Por otro lado, los beneficios potenciales de este estudio incluyen aportar evidencia sobre la efectividad de los agonistas del receptor GLP-1 en condiciones reales de Atención Primaria, mejorar la toma de decisiones terapéuticas y contribuir al conocimiento sobre su impacto en el control metabólico, el peso corporal y la reducción de eventos cardiovasculares.

Tras la finalización del estudio, se prevé el depósito de los datos anonimizados en repositorios públicos de acceso abierto como Zenodo o Dryad, con un periodo de conservación mínimo de 5 años, favoreciendo la reproducibilidad y transparencia de los resultados.

11. CALENDARIO Y CRONOGRAMA

El desarrollo del presente proyecto se llevará a cabo a lo largo de cuatro años, una duración habitual en estudios multicéntricos de intervención y adecuada para garantizar el reclutamiento, el seguimiento de los participantes y la evaluación de los resultados clínicos.

Tarea	2027		2028				2029				2030				2031	
	JUL- SEP	OCT- DIC	ENE- MAR	ABR- JUN	JUL- SEP	OCT- DIC	ENE- MAR	ABR- JUN	JUL- SEP	OCT- DIC	ENE- MAR	ABR- JUN	JUL- SEP	OCT- DIC	ENE- MAR	ABR- JUN
1. Diseño final del protocolo																
2. Aprobación del comité de ética																
3. Preparación logística estudio																
4. Reclutamiento de participantes																
5. Seguimiento clínico																
6. Recogida y depuración datos																
7. Análisis estadístico																
8. Interpretación de resultados																
9. Redacción del trabajo																
10. Difusión científica																

12. PERSONAL QUE PARTICIPARÁ Y CUÁL ES SU RESPONSABILIDAD

El presente estudio contará con un equipo multidisciplinar compuesto por profesionales sanitarios de Atención Primaria y personal de apoyo a la investigación.

- Investigador principal: médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Responsable del diseño, coordinación global y supervisión del estudio. Garantiza el cumplimiento del protocolo y los aspectos éticos, coordina con el Comité de Ética y analiza e interpreta los resultados.
- Investigadores colaboradores (médicos de Atención Primaria): encargados de identificar y reclutar pacientes, obtener el consentimiento informado, realizar el seguimiento clínico, registrar variables y notificar efectos adversos.
- Personal de enfermería: apoya el seguimiento mediante educación sanitaria, mediciones clínicas, recogida de datos y coordinación de citas.
- Estadístico/epidemiólogo: asesora en el diseño metodológico, elabora el plan de análisis, analiza los datos y valida los resultados.
- Gestor de datos: diseña y mantiene la base de datos, asegura la calidad de los datos, codifica y anonimiza la información y gestiona incidencias relacionadas con los datos.
- Personal administrativo: gestiona la documentación, coordina la logística entre centros y archiva consentimientos y otros documentos.
- Se incorporará la participación de representantes de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, procedentes de asociaciones de pacientes y/o entidades vinculadas a Atención Primaria, que permitirá orientar los resultados hacia necesidades reales de la población, favoreciendo su implementación en la práctica clínica.

13. INSTALACIONES E INSTRUMENTACIÓN

El estudio se llevará a cabo en centros de Atención Primaria del sistema sanitario público, utilizando sus espacios y recursos habituales, lo que permite un seguimiento realista y acorde con la práctica clínica diaria.

Instalaciones disponibles:

- Consultas médicas y de enfermería.
- Áreas administrativas.
- Acceso a la historia clínica electrónica.

Instrumentación y recursos materiales:

- Historia clínica electrónica para registrar datos.
- Equipamiento clínico estándar: tensiómetros, básculas y tallímetros.
- Acceso a laboratorio para analíticas (HbA1c, perfil lipídico, función renal).
- Software estadístico (SPSS).
- Ordenadores con acceso seguro a bases de datos.

14. PRESUPUESTO

Los costes de personal se estiman considerando una dedicación parcial al proyecto durante los cuatro años de duración del estudio, correspondiente a tareas de coordinación, reclutamiento de pacientes, seguimiento clínico, gestión de datos y análisis estadístico.

Así pues, el coste total estimado del estudio asciende a 1.961.355 €, lo que equivale a un coste anual aproximado de 490.338,75 € durante los cuatro años de ejecución previstos.

El presupuesto presentado constituye una estimación realista de los recursos necesarios para la ejecución del estudio en condiciones de calidad, seguridad y rigor metodológico. La financiación podrá solicitarse a través de convocatorias públicas competitivas y de entidades de apoyo a la investigación, como la Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunitat Valenciana (INCLIVA), la Fundación Fisabio o el Instituto de Salud Carlos III. Asimismo, dada

la relevancia clínica y la magnitud económica del proyecto, también podría optarse a convocatorias internacionales de financiación competitiva, especialmente las incluidas en el programa Horizon Europe de la Unión Europea, orientadas a proyectos de investigación e innovación en salud. Estas fuentes de financiación garantizarían en todo momento la independencia científica del proyecto y la ausencia de conflictos de interés.



Partida	Concepto detallado	Cálculo	Coste (€)
1. Personal	Colaboradores (médicos, enfermería, monitor estudio...)	50 € x 3100 (pacientes)	155.000
<i>Subtotal</i>			155.000
2. Contratación de servicios	Estadístico		34.120
	Licencia SPSS	1200 € x 4 (años)	4.800
	Formación y coordinación		4.231
<i>Subtotal</i>			43.151
3. Pruebas complementarias	Analítica (según protocolo)	120 € (por paciente año)	1.488.000
<i>Subtotal</i>			1.488.000
4. Difusión de resultados	Publicación artículos científicos (3 art. Q1, open access)	3 × 2.365 €	7.095
	Congresos nacionales (SEMERGEN, SEMG, semFYC)	3 × 1.824 €	5.472
	Congreso internacional (ej. ESC/EASD)	2 × 2.954 €	5.908
	Traducción científica (artículos inglés)	3 × 300 €	900
<i>Subtotal</i>			19.375
5. Costes indirectos (15%)	Overheads	15% sobre costes directos	255.829
TOTAL			1.961.355

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021 [consultado 31 ene 2026]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org>
2. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [consultado 31 ene 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2
4. Ministerio de Sanidad. Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022 [consultado 31 ene 2026]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es>
5. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
7. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
8. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038
9. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?". *Lancet*. 2005;365(9453):82-93. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17670-8

10. Greenhalgh T. How to read a paper: The basics of evidence-based medicine. 6th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2019.
11. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2023 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, a consensus report by the ADA and the EASD. *Diabetes Care*. 2023;46(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci23-0034
12. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
13. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (HARMONY Outcomes). *Lancet*. 2018;392(10157):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X
14. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes (PIONEER 6). *N Engl J Med*. 2019;381(9):841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118
15. 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(20):2001-12. doi: 10.1056/NEJMoa2501006
16. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(10):653-662. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5
17. 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: systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):776-785. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9

18. Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME, Cui X, Benson C, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SURPASS-2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6
19. 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;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183
20. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Frias JP, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389:2221-2232. doi: 10.1056/NEJMoa2307563
21. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: state of the art. *Mol Metab*. 2021;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102

