

Eficacia y seguridad de semaglutida oral (Rybelsus®) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Resumen de evidencia
Versión 1, febrero, 2023

**CENTRO DE EVIDENCIA, INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN
PARA LAS DECISIONES EN SALUD**

PRESIDENCIA DE SALUD E INNOVACIÓN

Conflicto de intereses

Los autores y expertos que participaron en el desarrollo del documento declaran que en virtud de la metodología establecida por el Instituto Global de Excelencia Clínica – IGEC no existe ningún conflicto de interés que impida o invalide el desarrollo proceso (de índole financiero, intelectual, de filiación o familiar).

Declaración de independencia editorial

Keralty Instituto Global de Excelencia Clínica y los autores declaran que el desarrollo del documento técnico científico se realizó de manera rigurosa, independiente, transparente e imparcial por parte de sus miembros.

Financiamiento

Este documento ha sido financiado por las empresas del Grupo Keralty

Citar como:

Morón L, Guevara C, Yomayusa N. Instituto Global de Excelencia Clínica, Centro de Evidencia, Investigación e Innovación para las Decisiones en Salud, Keralty. Resumen de evidencia sobre la eficacia y seguridad de semaglutida oral (Rybelsus®) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Versión 1. febrero 2023

Derechos de uso

Esta versión aplica a todas las Empresas y Países Keralty, los lineamientos aquí consolidados deben ser adaptadas o ajustadas conforme a las políticas y normas de salud pública emitidas por las instancias regulatorias, Ministerios de Salud y otras Organizaciones de los países donde hace presencia Keralty. Es un documento vivo que irá evolucionando conforme a la emergencia de evidencia nueva.

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 4.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0 IGO).



CC BY-NC-SA 4.0

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica más abajo.

En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que Keralty-Instituto Global de Excelencia Clínica respalda una organización, producto o servicio específicos.

Responsabilidad del tomador de decisiones

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias y las síntesis de evidencia para políticas en salud emitidas por el Instituto Global de Excelencia Clínica – Presidencia de Salud e Innovación, representan el compromiso de Keralty con la **excelencia en el cuidado**, lo que implica procurar que los profesionales, equipos interdisciplinarios de atención, así como los responsables en niveles tácticos y estratégicos, **adopten y tomen de manera sistemática decisiones informadas en las evidencia, basadas en datos para mejorar la salud y el bienestar de personas, familias y comunidades, evitar daños y hacer un uso más eficaz de los recursos, garantizando los mejores resultados en salud, una experiencia memorable y el empoderamiento de personas, familias y comunidades, así como el fortalecimiento del liderazgo y orgullo de pertenencia de los profesionales y equipos del ecosistema Keralty.**

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias, las síntesis de evidencia para políticas en salud, incluyen lineamientos para orientar decisiones sobre la práctica clínica en el contexto de nuestro modelo integrado sanitario y socio-comunitario (programas, servicios, centros de excelencia o de alta eficiencia y productos destinados al cuidado de las personas de acuerdo al contexto), la salud pública (programas y servicios destinados a los grupos y poblaciones específicas en aseguramiento, prestación, servicios sociales o comunidades en países donde haga presencia Keralty), la gobernanza integrada en salud (decisiones articuladoras del gobierno clínico y administrativo, decisiones estratégicas corporativas, planeación de recursos, decisiones de inversión o desinversión en tecnologías sanitarias u otras derivadas de análisis de impacto basados en valor).

Keralty Instituto Global de Excelencia Clínica garantiza una metodología rigurosa, sistemática y transparente, procurando la confianza por parte del tomador de decisiones, de las personas y familias que cuidamos. Por lo tanto, bajo un enfoque de trabajo colaborativo, todos los procesos vinculan en el Equipo Desarrollador, profesionales y expertos de las diferentes disciplinas, así como responsables claves del nivel táctico o estratégico según el foco problémico, siendo al final las **Comisiones de Excelencia Keralty** las instancias de gobernanza y fuero técnico científico donde se analizan y avalan las directrices y políticas conforme al área disciplinar que corresponda.

Gracias a la sistematización del proceso, el enfoque metodológico permite que los lineamientos emitidos tengan en cuenta todos los criterios importantes que se sustenten en la mejor evidencia disponible procedente de la investigación, los cuales van las allá de la eficacia y seguridad de las intervenciones e incluyen un análisis de contexto, la prioridad del problema, valores, preferencias, experiencias, las implicaciones de financiación y recursos, la equidad, viabilidad, asequibilidad, la aceptabilidad de las partes interesadas, la sostenibilidad y eficiencia, entre otros.

Por lo cual, **se aspira que los profesionales, equipos interdisciplinarios de cuidado, así como responsables en niveles tácticos y estratégicos, tengan en cuenta estos lineamientos para tomar decisiones que generan valor en salud, en el marco de un modelo integral centrado en las personas, a través de decisiones compartidas, lo que implica tener en cuenta la evidencia así como las preferencias, creencias y valores individuales de la persona, garantizando la comprensión de los riesgos, beneficios y consecuencias de las diferentes opciones de cuidado a través de una discusión abierta, empática y compasiva.**

Contenido

1.	Pregunta	1
1.1	Pregunta de investigación-PICOT	1
2.	Descripción de la tecnología	1
2.1	Mecanismos de biodisponibilidad oral	1
2.2	Dosis estudiadas; posología/condiciones de dosificación	2
2.3	Interacciones farmacológicas	2
2.4	Contraindicaciones	3
3.	Metodología	4
3.1	Criterios de elegibilidad.....	4
1.1.1.	Fuentes de información	4
1.1.2.	Búsqueda de información	4
1.1.3.	Tamización, selección y extracción	4
1.1.4.	Evaluación de calidad	5
4.	Resultados	6
4.1	Resultados de la búsqueda, tamización y selección	6
4.2	Evaluación de la calidad de los estudios.....	6
4.3	Síntesis de la evidencia.....	9
5.	Conclusiones de la evidencia	28
6.	Consideraciones adicionales	30
7.	Aspecto regulatorio	32
8.	Recomendaciones	33
9.	Bibliografía	34
10.	Anexos	37
10.1	Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos. .	37
10.2	Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.	38

Lista de tablas

Tabla 1.	Evaluación del riesgo de sesgo de los ECAs	7
Tabla 2.	Característica de los participantes en la línea de base y desenlaces de eficacia según estudios.....	18
Tabla 3.	Desenlaces de seguridad según estudios.....	24

1. Pregunta

¿Cuál es la evidencia sobre la eficacia y seguridad de Semaglutida oral (Rybelsus®) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

1.1 Pregunta de investigación-PICOT

Población	✓ Pacientes con diabetes mellitus tipo 2
Intervención	✓ Semaglutida oral (Rybelsus®)
Comparador(es)	✓ Terapia comparador activo o placebo
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Eficacia <ul style="list-style-type: none"> • Reducción HbA_{1c} • Peso ✓ Seguridad <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos

2. Descripción de la tecnología

La semaglutida es un análogo humano del GLP-1RA nativo con modificaciones menores. Semaglutida es un GLP-1RA, que actúa como otros GLP-1RA cuando se administra por vía oral o subcutánea. También está disponible en dosis de 0,5, 1 mg y 2 mg vía subcutánea (1). Es un GLP-1RA hidrofílico de bajo peso molecular. Tiene una homología estructural del 94% con el péptido similar al glucagón humano (GLP). En la molécula de semaglutida, se realizaron cambios en tres lugares: 8, 26 y 34. En la octava posición, alanina se reemplaza con ácido alfa aminoisobutírico, que lo protege de la degradación por las enzimas dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). En la posición 26, la cadena de ácidos grasos C-18 está unida a lisina, que proporciona una fuerte unión a la albúmina. En la posición 34, la lisina se reemplaza con arginina, para evitar la unión incorrecta de la cadena de diácido graso C-18. La vida media de la semaglutida aumenta a 160 h con estas modificaciones estructurales(1).

2.1 Mecanismos de biodisponibilidad oral

La administración oral de semaglutida u otros GLP-1RA conduce a una biodisponibilidad insignificante de 0,01 %(2). Las proteínas y los péptidos como la semaglutida se degradan por las enzimas proteolíticas y el pH bajo. Además, debido al alto peso molecular, estos no pueden penetrar a través del epitelio GI,

lo que conduce a una baja absorción. Esto lleva a una menor absorción y menor biodisponibilidad(3). El sitio de absorción de la semaglutida es el estómago. Varios estudios, como estudios de ligadura y estudios gammagráficos, demostraron que el estómago es el sitio principal de absorción de la semaglutida(3). La biodisponibilidad de semaglutida se ha incrementado 100 veces cuando se formula junto con N-(8-[2-hidroxibenzoil] amino) caprilato de sodio (SNAC). SNAC es un pequeño derivado de ácido graso que promueve la absorción a través del epitelio gástrico. SNAC aumenta el pH localizado alrededor de la tableta y la protege de la degradación proteolítica por enzimas y pH ácido. Ayuda en la absorción de semaglutida a través del epitelio gastrointestinal por vía transcelular. La acción de SNAC depende del tiempo y la concentración y es totalmente reversible(3). En varios estudios farmacológicos, la dosis de SNAC ha sido de 150 a 600 mg y se ha encontrado que 300 mg de SNAC es la dosis óptima para obtener la máxima biodisponibilidad. Cuando se formula junto con 300 mg de SNAC, el 1 % de la semaglutida generalmente se absorbe en el estómago(4).

La semaglutida oral es una formulación conjunta de semaglutida con SNAC. SNAC proporciona un aumento local del pH que ayuda a proteger la semaglutida de la degradación proteolítica en el estómago y facilita la absorción de la semaglutida a través del epitelio gástrico en función de la concentración(5).

2.2 Dosis estudiadas; posología/condiciones de dosificación

Se seleccionaron tres dosis de semaglutida oral de 3, 7 y 14 mg para los ensayos de fase 3 para tener perfiles de riesgo-beneficio óptimos. Todas estas dosis se formularon junto con 300 mg de SNAC.

Sobre la base de varios estudios farmacológicos, se han optimizado las condiciones de dosificación. La semaglutida oral debe administrarse en ayuno (~ 6 h) con hasta 120 ml de agua. Dado que los alimentos afectan a la absorción de semaglutida, se recomienda un ayuno de 30 minutos después de la dosis antes de comer, beber o tomar cualquier otro medicamento. La semaglutida oral se inició con la dosis más baja y un aumento de dosis de 4 semanas para reducir el riesgo de eventos adversos gastro intestinales(6,7)

2.3 Interacciones farmacológicas

Se ha encontrado que la semaglutida oral es segura con la mayoría de los otros medicamentos de uso común. Varios otros medicamentos antidiabéticos se han utilizado como medicamentos de referencia en varios programas de ensayos

clínicos de PIONEER. La semaglutida oral retrasa el vaciado gástrico. Cuando se coadministren medicamentos orales, se debe indicar a los pacientes que sigan estrictamente las instrucciones de dosificación. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la exposición de semaglutida oral cuando se coadministró con el inhibidor de la bomba de protones omeprazol. Varios otros medicamentos de uso común como lisinopril, warfarina, metformina, digoxina, etinilestradiol/levonorgestrel, rosuvastatina y furosemida han sido evaluados pero ningún cambio clínicamente relevante en la exposición a semaglutida se ha observado en estudios de interacción farmacológica. Se ha observado un ligero aumento en la exposición de levotiroxina al 33% (IC90%: 125-142) a una dosis de 600 mcg cuando se administra junto con semaglutida oral. Por lo tanto, se recomienda a los pacientes que toman levotiroxina que sean estrictos con su programa de dosificación y que la tomen después de 30 minutos de la administración oral de semaglutida y controlen periódicamente sus perfiles tiroideos(8). Los medicamentos con un índice terapéutico bajo, como la warfarina, deben controlarse de cerca. Aunque es una práctica habitual hacer un seguimiento de la razón internacional normalizada (INR) con medicamentos como la warfarina(8).

2.4 Contraindicaciones

No se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. No es para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1. No se recomienda en embarazo y lactancia. Está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer medular de tiroides (MTC) o pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2(9).

3. Metodología

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Clínica. 2021)

3.1 Criterios de elegibilidad

1.1.1. Fuentes de información

La búsqueda fue dirigida a ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). La búsqueda se realizó en PubMed.

1.1.2. Búsqueda de información

Se condujo una búsqueda el 27 de febrero de 2023, de estudios que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Población, intervención, comparación, desenlaces según la pregunta PICOT.
- Tipos de estudios: ECAs con datos publicados y disponibles públicamente.
- Idioma: sin restricción.
- Tiempo: publicados en los últimos 5 años (2018 a 2023)
- Formato de publicación: reportes completos.
- Estado de publicación: resultados estudios publicados en revistas indexadas.
- Reporte de resultados: estudios que informaran los desenlaces de interés y que fuesen atribuibles a la comparación de interés.

La búsqueda incluyó los siguientes términos "Semaglutida" OR "rybelsus" AND "diabetes mellitus, type 2", presentes en el título o el resumen del artículo. Las sintaxis de búsqueda utilizada se pueden encontrar en el Anexo 1. Se usaron filtros específicos para diseños de estudios (ECAs), con restricción en el periodo de tiempo de la búsqueda (últimos 5 años). El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA, Anexo 2.

1.1.3. Tamización, selección y extracción

El total de referencias identificadas en la búsqueda fue tamizado por una revisora examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. A partir del grupo de referencias preseleccionados se realizó la selección de estudios, para esto la revisora verificó que cada estudio cumpliera

los criterios de elegibilidad mediante la lectura de cada publicación en texto completo. Los hallazgos encontrados se resumieron de forma narrativa.

1.1.4. Evaluación de calidad

La evaluación de riesgo de sesgos se realizó mediante la herramienta RoB 2(10). Estas evaluaciones de riesgo de sesgos fueron realizadas por una revisora.

4. Resultados

4.1 Resultados de la búsqueda, tamización y selección

Se muestran los resultados de búsqueda, tamización y selección de la evidencia para esta revisión rápida en el diagrama de flujo PRISMA, Anexo 2. A través de la búsqueda en la base de datos de pubmed se detectaron 74 registros, de los cuales se incluyeron 10 ECAs para esta síntesis de evidencia.

4.2 Evaluación de la calidad de los estudios

Para la evaluación del sesgo de riesgo se utilizó la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar la calidad de los estudios incluidos(10). El riesgo de sesgo se evaluó en términos de generación de secuencias aleatorias y ocultamiento de la asignación (sesgo de selección), cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización), cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección), datos de resultados incompletos, informe selectivo y otros sesgos. Cada posible fuente de sesgo se calificó como de alto, bajo o incierto riesgo de sesgo. El dominio se calificó como con riesgo de sesgo incierto si no se podía identificar debido a información insuficiente.

El riesgo de sesgo de todos los ensayos incluidos se presenta en la tabla 1. El sesgo de selección se evaluó como bajo en todos los ensayos. Siete estudios se evaluaron como de bajo sesgo de realización y el sesgo de detección se evaluó como bajo en 10 ensayo. De acuerdo con la revisión de sus protocolos en ClinicalTrials.gov y los resultados en las publicaciones, el sesgo de deserción e informe se consideró bajo para todos los ensayos. Otras fuentes de sesgo fueron altas en todos los estudios incluidos porque todos los estudios fueron patrocinados por el fabricante.

Tabla 1. Evaluación del riesgo de sesgo de los ECAs

Autor, año	Generación de secuencias aleatorias	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y el personal	Cegamiento de la evaluación de resultados	Datos de resultados incompletos	Informe selectivo	Otros sesgos
Aroda VR (11), 2019	●	●	●	●	●	●	●
Rodbard HW (12), 2019	●	●	●	●	●	●	●
Rosenstock (13), 2019	●	●	●	●	●	●	●
Pratley R (14), 2019	●	●	●	●	●	●	●
Mosenzon O (15), 2019	●	●	●	●	●	●	●
Husain M en (16), 2019	●	●	●	●	●	●	●
Pieber T (17), 2019.	●	●	●	●	●	●	●

4.3 Síntesis de la evidencia

Eficacia y seguridad (Tablas 2 y 3)

Aroda VR et al(11), en 2019 publicaron los resultados del ECA PIONEER 1, doble ciego, cuyo objetivo fue comparar la eficacia y la seguridad de la semaglutida oral (administración diaria de 3, 7 ó 14 mg) como monoterapia respecto al placebo, de 26 semanas de duración en pacientes diabéticos de tipo II (DM2) no controlados con dieta y ejercicio, y *naïve* a tratamiento. El desenlace principal fue el cambio desde el inicio hasta la semana 26 en HbA_{1c} (%). El desenlace secundario fue el cambio desde el inicio hasta la semana 26 en el peso corporal. Se incluyeron 703 pacientes, de los cuales el 51% eran hombres. La edad promedio fue de 55 años y la duración media de la DM2 de 3,5 años. El 75% y 17% eran de raza blanca y asiática, respectivamente. La HbA_{1c} basal media fue de 8,0% ($\pm 0,7\%$), y el IMC medio de 31,8 kg/m². En cuanto al desenlace principal se observó que la semaglutida redujo significativamente la HbA_{1c}, el efecto del tratamiento en la población objetivo independientemente de la interrupción del fármaco del ensayo o del uso de medicación de rescate fue de -0,6 % (3 mg), -0,9 % (7 mg), y de -1,1 % (14 mg); con $P < 0,001$ para todos los grupos de tratamiento. Para el desenlace secundario la semaglutida redujo el peso en -1,5, -2,3, -3,7 y -1,4 Kg, para las dosis de semaglutida oral 3 mg, 7 mg, 14 mg y placebo, respectivamente, siendo la diferencia entre semaglutida oral frente al placebo de -0,1 kg (3 mg), -0,9 kg (7 mg), y -2,3 kg (14 mg; $P < 0,001$), estadísticamente significativa sólo para la dosis de 14 mg. Los eventos gastrointestinales transitorios de leves a moderados fueron los eventos adversos más comunes con semaglutida oral. Las interrupciones del tratamiento ocurrieron en 2,3% a 7,4% con semaglutida oral y 2,2% con placebo.

Rodbard HW et al(12), en 2019 publicaron los resultados del ECA PIONEER 2, de etiqueta abierta, cuyo objetivo fue comparar la eficacia y la seguridad de la semaglutida 14 mg/día oral respecto a la empagliflozina 25 mg/día, tras 52 semanas de tratamiento, en pacientes con DM2 no controlada con metformina. El desenlace principal fue el cambio desde el inicio hasta la semana 26 en HbA_{1c} (%). El desenlace secundario fue el cambio desde el inicio hasta la semana 26 en el peso corporal. De total de 822 pacientes incluidos, el 50% eran hombres. La edad promedio fue de 58 años y la duración de la DM2 de 7,4 años. El 86% y 6% eran de raza blanca y asiática, respectivamente. La HbA_{1c} basal media fue de un 8,1% ($\pm 0,9\%$), y el IMC medio de 32,8 kg/m². Cuatrocientos (97,1%) pacientes del grupo de semaglutida oral y 387 (94,4 %) del grupo de empagliflozina completaron el ensayo. La semaglutida oral proporcionó reducciones superiores en HbA_{1c} frente a empagliflozina en la semana 26 de -1,3 % frente a -0,9 %, diferencia de tratamiento estimada de -0,4 % (IC95 %

-0,6 a -0,3). Los resultados se mantuvieron a las 52 semanas de tratamiento, con una diferencia de semaglutida con respecto a empagliflozina de -0,4% IC95% (IC95 % -0,5 a -0,3). No hubo diferencias significativas entre ambos tratamientos en la reducción del peso a las 26 semanas que fue de -3,8 y -3,7 kg, para semaglutida oral 14 mg y empagliflozina 25 mg, respectivamente, con una diferencia de -0,1 kg (IC95% -0,7 a 0,5). Sin embargo, la semaglutida oral fue significativamente mejor que la empagliflozina en la semana 52 con una reducción de -4,7 kg frente a -3,8 kg; (P = 0,0114). Los eventos adversos gastrointestinales fueron más comunes con semaglutida oral.

Rosenstock J et al(13), en 2019, publicaron los resultados de ECA PIONEER 3, doble ciego, cuyo objetivo fue comparar la eficacia y evaluar los perfiles de eventos adversos a largo plazo de administración diaria de 3, 7 y 14 mg de semaglutida oral adicional frente a sitagliptina 100mg/día en adultos con DM2 no controlada con metformina sola o con sulfonilurea, tras 26 semanas de tratamiento. El desenlace principal fue el cambio desde el inicio hasta la semana 26 en HbA_{1c} (%). El desenlace secundario fue el cambio desde el inicio hasta la semana 26 en el peso corporal. Estos desenlaces también fueron evaluados a las semanas 52 y 78. Se incluyeron 1.864 pacientes, de los cuales el 53% eran hombres. La edad promedio fue de 58 años y la duración de la DM2 de 8,6 años. El 71% y 13% eran de raza blanca y asiática, respectivamente. La HbA_{1c} basal media fue de 8,3% ($\pm 0,9\%$), y el IMC medio de 32,5 kg/m². Un 52,9% recibía tratamiento concomitante con metformina y un 47,1% con sulfonilurea \pm metformina. Del total de los pacientes incluidos, 1758 (94,3%) completaron el ensayo y 298 suspendieron prematuramente el tratamiento (16,7% semaglutida, 3 mg/d; 15,0% semaglutida, 7 mg/d; 19,1% semaglutida, 14 mg/d; y 13,1% sitagliptina). No se demostró la no inferioridad de semaglutida, 3 mg/día, con respecto a la HbA_{1c}, cuyo cambio fue de -0,6% frente a -0,8% para sitagliptina con una diferencia de tratamiento estimada de 0,2% (IC95 % 0,0 a 0,3). Sin embargo, semaglutida, 7 y 14 mg/d, en comparación con sitagliptina, redujeron significativamente la HbA_{1c} con diferencias de tratamiento estimadas de -0,3 % (IC95%, -0,4% a -0,1%) y -0,5% (IC95%, -0,6% a -0,4%), respectivamente; P < 0,001 para ambos. A las 78 semanas de tratamiento no hubo diferencias significativas entre los grupos de semaglutida oral 3 y 7 mg frente a sitagliptina en la reducción de la HbA_{1c}. Semaglutida oral 14 mg fue superior al grupo de sitagliptina, con una diferencia de -0,4% (IC95%, -0,6 a -0,3). La reducción en el peso corporal tras 26 semanas de tratamiento fue de -1,2, -2,2, -3,1 y -0,6 Kg, para las dosis de semaglutida oral 3 mg, 7 mg, 14 mg y sitagliptina 100 mg, respectivamente, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre semaglutida, 7 y 14 mg/d, en comparación con sitagliptina, con diferencias de -1,6 kg (IC 95 %, -2,0 a -1,1) y -2,5 kg (IC95 %, -3,0 a -2,0), respectivamente. La diferencia en la reducción de peso para las

dosis de 7 y 14 mg de semaglutida oral se mantuvo tras 78 semanas de tratamiento. En cuanto a los desenlaces de seguridad, se observó que las proporciones generales de pacientes que experimentaron al menos 1 evento adverso mientras recibían tratamiento fueron similares en todos los grupos de tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes por clasificación de órganos y sistemas fueron trastornos gastrointestinales en el grupo de semaglutida de 14 mg/día e infecciones e infestaciones en los grupos de semaglutida de 3 y 7 mg/día y sitagliptina. Entre los eventos adversos gastrointestinales, la mayoría fueron de gravedad leve o moderada, y el más común en los grupos de semaglutida de 7 y 14 mg/día fueron las náuseas. El número y la proporción de eventos adversos graves durante el tratamiento también fueron similares entre tratamientos. Los eventos adversos relacionados con la retinopatía diabética fueron poco frecuentes y similares en todos los grupos de tratamiento y fueron en su mayoría de gravedad leve o moderada, se informaron en exámenes oculares de rutina y no requirieron tratamiento. Las frecuencias de lesión renal aguda, pancreatitis aguda, eventos cardiovasculares y neoplasias malignas confirmadas por el comité de adjudicación de eventos fueron similares en todos los grupos de tratamiento. Hubo 12 muertes entre los pacientes expuestos: 5 en el grupo de semaglutida de 3 mg/d, 3 en el grupo de semaglutida de 7 mg/d, 1 en el grupo de semaglutida de 14 mg/d y 3 en el grupo de la sitagliptina. No se observó ningún patrón o agrupación de causas de muerte

Pratley R et al(14), en 2019, publicaron los resultados del ECA PIONEER 4, doble ciego, cuyo objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de la semaglutida oral 14 mg respecto a la liraglutida subcutánea 1,8 mg diaria y el placebo, tras 26 semanas de duración en pacientes con DM2 y en tratamiento con metformina±iSGLT2. El desenlace principal fue el cambio desde el inicio hasta la semana 26 en HbA_{1c} (%). El desenlace secundario fue el cambio desde el inicio hasta la semana 26 en el peso corporal. Se incluyeron 711 participantes que fueron aleatorizados para recibir semaglutida oral (n = 285), liraglutida subcutánea (n = 284) o un placebo (n = 142). Del total de los participantes el 52% eran hombres. La edad promedio fue de 56 años y la duración media de la DM2 de 7,6 años. El 73% y 13% eran de raza blanca y asiática, respectivamente. La HbA_{1c} basal media fue de 8,0% ($\pm 0,7\%$), y el IMC medio de 33,0 kg/m². Un 74,3% recibía tratamiento concomitante con metformina y un 25,7% con iSGLT2 \pm metformina. La variación media respecto al valor de referencia en la HbA_{1c} en la semana 26 fue -1,2% con la semaglutida oral, -1,1% con la liraglutida subcutánea y -0,2% con el placebo. La semaglutida oral no fue inferior a la liraglutida subcutánea a la hora de reducir la HbA_{1c} con una diferencia de -0,1%, (IC95 % -0,3 a 0,0) y fue superior al placebo con -1,1%, (IC95 % -1,2 a -0,9). La reducción en el peso a las 26 semanas fue de -4,4, -3,1 y -0,5kg, para las dosis de semaglutida oral, liraglutida subcutánea y placebo, respectivamente,

siendo la diferencia estadísticamente significativa para semaglutida oral frente a ambos de $-1,2\text{kg}$ (IC95% $-1,9$ a $-0,6$) y $-3,8\text{kg}$ (IC95% $-4,7$ a $-3,0$), respectivamente. Los resultados del desenlace principal y de la reducción del peso se mantuvieron a las 52 semanas de tratamiento. Los eventos adversos fueron más frecuentes con semaglutida oral ($n=229$; 80%) y liraglutida subcutánea ($n=211$; 74 %), que con placebo ($n=95$; 67%).

Mosenzon O et al(15), en 2019, publicaron los resultados del ECA PIONEER 5, doble ciego, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad de la semaglutida oral 14 mg y placebo, tras 26 semanas de duración en pacientes con DM2 e insuficiencia renal moderada, en tratamiento con metformina \pm sulfonilurea o insulina \pm metformina. El desenlace principal fue el cambio desde el inicio hasta la semana 26 en HbA_{1c} (%). El desenlace secundario fue el cambio desde el inicio hasta la semana 26 en el peso corporal. Se incluyeron 324 pacientes, de los cuales el 48% eran hombres. La edad promedio fue de 70 años y la duración de la DM2 de 14 años. El 96% eran de raza blanca. La HbA_{1c} basal media fue de un 8,0% ($\pm 0,7\%$), y el IMC medio de $32,4 \text{ kg/m}^2$. Un 23,8 % recibía tratamiento concomitante con metformina, un 40,7% metformina \pm sulfonilurea y un 35,5% insulina \pm sulfonilurea. Un 9,6% tenía una alteración renal leve (TFGe 60 a $<90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), un 88% moderada (TFGe 30 a $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), y un 2,5% grave (TFGe 15 a $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). La semaglutida fue superior al placebo en la reducción de la HbA_{1c} fue de $-1,0$ punto porcentual y $-0,2$ puntos porcentuales, respectivamente; con una diferencia de $-0,8$ puntos porcentuales (IC95% $-1,0$ a $-0,6$) para semaglutida frente a placebo. La reducción en el peso fue de $-3,4$ y $-0,9 \text{ kg}$, para semaglutida oral 14 mg y placebo, respectivamente, siendo la diferencia de $-2,5 \text{ kg}$ (IC95% $-3,2$ a $-1,8$) estadísticamente significativa. En cuanto a seguridad, se observó que los pacientes que recibieron semaglutida oral presentaron más eventos adversos que los que recibieron placebo (120/163[74%] frente a 105/161[65%]) y, como resultado, interrumpieron el tratamiento (24 [15 %] frente a ocho [5 %]). Los eventos gastrointestinales, principalmente náuseas leves a moderadas, fueron más frecuentes con semaglutida oral que con placebo. Tres muertes ocurrieron durante el período de tratamiento que no se consideraron estar relacionadas con el tratamiento, uno en el grupo de semaglutida y dos en el grupo de placebo.

Husain M et al(16), en 2019 publicaron los resultados del ECA PIONEER 6, precomercialización multicéntrico, doble ciego, cuyo objetivo fue evaluar la seguridad cardiovascular de semaglutida oral 14 mg frente a placebo en pacientes con DM2. Incluyó pacientes con riesgo cardiovascular elevado: edad ≥ 50 años y evidencia de enfermedad cardiovascular o renal crónica (prevención secundaria), o edad ≥ 60 años y evidencia subclínica de enfermedad cardiovascular (al menos 1 factor de riesgo cardiovascular) (prevención

primaria). El desenlace principal fue el tiempo hasta la aparición de un evento cardiovascular mayor MACE (muerte de origen cardiovascular, ictus no mortal o infarto de miocardio no mortal). El análisis del objetivo principal del estudio se diseñó en dos etapas. La primera de ellas consistía en demostrar la no-inferioridad de semaglutida oral con respecto a eventos cardiovasculares mayores (MACE). Una vez se demostrase la no inferioridad, la segunda etapa consistía en demostrar la superioridad del desenlace principal. Se incluyeron un total de 3.183 pacientes (1.591 pacientes recibieron semaglutida 14 mg oral y 1.592 recibieron placebo, con o sin tratamiento antidiabético estándar asociado). La mayoría de los pacientes (98,6%) recibían tratamiento con antidiabéticos al inicio del estudio, en un 60,9% de los casos insulina con o sin otros antidiabéticos. Un 76,6% de los pacientes recibía tratamiento con metformina (14,3% en monoterapia). El tiempo medio de seguimiento fue de 15,9 meses. La edad media fue de 66 años, siendo el 84,7% de ellos mayores de 50 años con enfermedad cardiovascular o renal, el 68% hombres y el 72% de raza blanca. La HbA_{1c} media al inicio fue de 8,2% ($\pm 0,6\%$). Los resultados descartan un aumento del riesgo CV asociado a semaglutida oral, al demostrar la no inferioridad de semaglutida oral respecto a placebo para el desenlace principal con HR=0,79 (IC 95% 0,57 a 1,11). No se demostró superioridad. Los resultados de los componentes del desenlace de MACE fueron los siguientes: muerte por causas cardiovasculares, 15 de 1591 pacientes (0,9%) del grupo de la semaglutida y 30 de 1592 (1,9%) del grupo del placebo (HR = 0,49; IC95 %: 0,27 a 0,92); infarto de miocardio no mortal, 37 de 1591 pacientes (2,3%) y 31 de 1592 (1,9%), respectivamente (HR = 1,18; IC95%: 0,73 a 1,90); e ictus no mortal, 12 de 1591 pacientes (0,8%) y 16 de 1592 (1,0%), respectivamente (HR = 0,74; IC95%: 0,35 a 1,57). En cuanto a otros desenlaces secundarios exploratorios, semaglutida oral se asoció con menor mortalidad por cualquier causa HR=0,51 (IC95% 0,31 a 0,84).

Pieber T et al (17), en el 2019, publicaron los resultados del ECA PIONEER 7, de etiqueta abierta, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de una dosis flexible de semaglutida oral (administración diaria de 3, 7 y 14 mg) respecto a sitagliptina 100 mg, en pacientes con DM2 mal controlados con uno o dos medicamentos antidiabéticos, durante 52 semanas. El desenlace principal fue la proporción de pacientes HbA_{1c} < 7% semana 52. Se incluyeron 504 pacientes, de los cuales el 57% eran hombres. La edad promedio fue de 57 años con una duración media de la DM2 de 8,8 años. El 76% y 14% eran de raza blanca y asiática, respectivamente. La HbA_{1c} basal media fue de 8,3% ($\pm 0,6\%$), con un IMC medio de 31,5 kg/m². Un 37,5% recibían tratamiento con metformina, un 48,4% SU \pm metformina, un 10,1% metformina \pm iSGLT2, un 0,2% insulina \pm otro antidiabético, un 2,6% tiazolidinedionas \pm metformina, y un 1,2% otros tratamientos. Para el desenlace principal se observó que una mayor proporción

de participantes alcanzó una HbA_{1c} inferior al 7% con la semaglutida oral con un 58% (134 de 230) que con la sitagliptina con 25% (60 de 238). Las probabilidades de alcanzar una HbA_{1c} inferior al 7% fueron significativamente más altas con la semaglutida que con la sitagliptina con un OR = 4,40; (IC95 %: 2,89 a 6,70). Los eventos adversos ocurrieron en 197 (78 %) de 253 participantes en el grupo de semaglutida oral versus 172 (69 %) de 250 en el grupo de sitagliptina, y las náuseas fueron el evento adverso más común con semaglutida oral (53 [21%]). Se produjeron dos muertes en el grupo de sitagliptina durante el ensayo.

Zinman B et al(18), en 2019, publicaron los resultados del ECA PIONEER 8, doble ciego, multicentrico, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad semaglutida oral (administración diaria de 3, 7 y 14 mg) en comparación con el placebo en pacientes con DM2, con tratamiento con insulina ± metformina y fue realizado en un periodo de 52 semanas. Durante las primeras 26 semanas de tratamiento no se permitió aumentar la dosis total diaria de insulina recibida desde el inicio, pero en las 26 semanas siguientes se pudo ajustar sin restricciones el tratamiento con insulina. El desenlace principal fue el cambio en HbA_{1c}, y el desenlace secundario fue el cambio en el peso corporal, ambos desde el inicio hasta la semana 26.

Se incluyeron 731 pacientes, de los cuales el 54% eran hombres. La edad promedio fue de 61 años y la duración de la DM2 de 15 años. El 53% y 35% eran de raza blanca y asiática, respectivamente. La HbA_{1c} basal media fue de un 8,2% ($\pm 0,7\%$), y el IMC medio de 31,0 kg/m². La semaglutida oral fue superior al placebo en la reducción de la HbA_{1c} con una diferencia de tratamiento estimada de -0,5 % (IC95 % -0,7 a -0,3], -0,9 % (IC95 % -1,1 a -0,7) y -1,2 % (IC95 % 1,4, a 1,0) para 3, 7 y 14 mg, respectivamente. En cuanto al peso corporal hubo una diferencia de tratamiento estimada de -0,9 kg (IC95 % -1,8 a -0,0), -2,0 kg (IC95 % -3,0 a -1,0) y -3,3 kg (IC95 % -4,2 a -2,3) para 3, 7 y 14 mg, respectivamente. Se lograron reducciones significativamente mayores de HbA_{1c} y peso corporal dependientes de la dosis semaglutida oral versus placebo en las semanas 26 y 52. En la semana 52 de tratamiento se obtuvieron las siguientes diferencias en comparación a placebo en la reducción de HbA_{1c} respecto al valor basal de: -0,4 % (IC95% -0,6 a -0,2) para la dosis de 3 mg, -0,6 % (IC95% -0,8 a -0,4) para la dosis de 7 mg, y de -0,9 % (IC95% -1,1 a -0,7) para la dosis de 14 mg. Los resultados con respecto a las reducciones de peso se mantuvieron posterior a 52 semanas de tratamiento, los que recibieron 3, 7 y 14 mg de semaglutida perdieron 1,0, 2,9 y 4,3 kg, respectivamente, en comparación con un aumento de 0,6 kg en los que recibieron placebo. El acontecimiento adverso más frecuente con semaglutida oral fue la náusea con 11,4 % a 23,2 % de los pacientes frente al 7,1 % con placebo; en su mayoría de leves a moderados.

Yamada Y et al(19), en 2020, publicaron los resultados del ECA PIONEER 9 fase 2/3a de etiqueta abierta de 52 semanas de duración realizado en 16 sitios (clínicas y hospitales universitarios) en Japón, en pacientes de 20 años o más con DM2 no controlada manejada con dieta o ejercicio o con monoterapia con hipoglucemiantes orales, para recibir semaglutida oral diaria (3 mg, 7 mg o 14 mg) o placebo, o liraglutida subcutánea 0,9 mg una vez al día. El desenlace principal fue el cambio en la HbA_{1c} desde el inicio hasta la semana 26 con la estimación (primaria) del producto de prueba (que supone que todos los pacientes continuaron con el producto de prueba sin usar medicación de rescate) en todos los pacientes asignados al azar. Se incluyeron 243 pacientes, con una edad media de 59 años, la mayoría de los pacientes eran hombres (191/243; 79%), la duración media de la diabetes fue de 7,6 años, la HbA_{1c} media era de 8,2%, y el peso corporal medio fue de 71,1 kg. El 38% de 243 pacientes recibieron medicamentos orales para reducir la glucosa antes del ensayo, siendo la metformina y los inhibidores de la DPP-4 los medicamentos más comunes. La reducción de la HbA_{1c} para la semana 26 fue de -1,1 % para semaglutida oral 3 mg, -1,5% para 7 mg y -1,7% para 14 mg; para el placebo fue del -0,1% placebo y -1,4% con liraglutida subcutánea 0,9 miligramos. Las diferencias de tratamiento estimadas para el cambio en HbA_{1c} en comparación con el placebo fueron -1,1 puntos porcentuales (IC95 %: -1,4 a -0,8) para semaglutida oral 3 mg, -1,5 puntos porcentuales (IC95 % -1,7 a -1,2) para semaglutida oral 7 mg, y -1,7 puntos porcentuales (IC95 % -2,0 a -1,4) para semaglutida oral 14 mg. Las diferencias de tratamiento estimadas para el cambio en HbA_{1c} en comparación con liraglutida 0,9 mg fueron de 0,3 puntos porcentuales (IC95 %: -0,0 a 0,6) para semaglutida oral 3 mg, -0,1 porcentaje puntos (IC95% -0,4 a 0,2) para semaglutida oral 7 mg, y -0,3 puntos porcentuales (IC95 % -0,6 a -0,0) para semaglutida oral 14 miligramos. Los eventos gastrointestinales, predominantemente de gravedad leve o moderada, fueron la clase de evento adverso informado con más frecuencia con semaglutida oral: el estreñimiento fue el más común, ocurriendo en cinco a seis (10 a 13 %) pacientes con semaglutida oral, tres (6 %) con placebo, y nueve (19%) con liraglutida 0,9 mg.

Yabe D et al(20), en 2020, publicaron los resultados del ECA PIONEER 10, fase 3 de etiqueta abierta cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de semaglutida (3 mg, 7 mg o 14 mg/ día) oral frente a dulaglutida subcutánea 0,75 mg una vez por semana en pacientes japoneses de 20 años o más con DM2, durante 52 semanas, como complemento a su medicación de base. El desenlace principal fue el número de eventos adversos emergentes del tratamiento durante 57 semanas. Los criterios de valoración secundarios (no controlados por multiplicidad) incluyeron el cambio medio desde el inicio en HbA_{1c} y peso corporal a las 52 semanas. Se incluyeron 458 pacientes, 448 (98%) completaron el ensayo. Se produjeron eventos adversos en 77%

(101/131) pacientes con semaglutida oral de 3 mg, 80 % (106/132) con semaglutida oral de 7 mg, 85% (111/130) con semaglutida oral de 14 mg y 82% (53/65) con dulaglutida. Los eventos adversos más comunes fueron infecciones y eventos gastrointestinales. Los eventos adversos gastrointestinales (principalmente estreñimiento y náuseas leves y transitorios) ocurrieron de manera dependiente de la dosis con semaglutida oral. Los eventos adversos llevaron a la interrupción prematura del tratamiento en cuatro (3%) de los pacientes que recibieron semaglutida oral de 3 mg, ocho (6%) semaglutida oral de 7 mg, ocho (6%) semaglutida oral de 14 mg y dos (3%) de los que recibieron dulaglutida. No se informaron muertes ni eventos hipoglucémicos graves. Las reducciones medias estimadas en HbA_{1c} desde el inicio (8,3%) hasta la semana 52 fueron -0,9 puntos porcentuales con semaglutida oral 3 mg, -1,4 puntos porcentuales con semaglutida oral 7 mg, -1,7 puntos porcentuales con semaglutida oral 14 mg, y -1,4 puntos porcentuales con dulaglutida (diferencia de tratamiento estimada -0,3 % [IC del 95 %: -0,6 a -0,1] para semaglutida oral 14 mg frente a dulaglutida). Los cambios medios estimados en el peso corporal desde el inicio (72,1 kg) hasta la semana 52 fueron 0,0 kg con semaglutida oral 3 mg, -0,9 kg con semaglutida oral 7 mg, - 1,6 kg con semaglutida oral 14 mg y 1,0 kg con dulaglutida (diferencia de tratamiento estimada -2,6 kg [IC95 % -3,5 a -1,6] para semaglutida oral 14 mg vs dulaglutida; p<0.0001).

Eventos adversos de especial interés

- Hipoglucemia

En el análisis conjunto de estudios fase III, se observó una mayor tasa de hipoglucemia con semaglutida oral vs. los comparadores, en los casos de hipoglucemia grave (0,3 frente a 0,1 episodios por 100 pacientes-año), hipoglucemia clínicamente significativa (19,9 frente 17,8 episodios por 100 pacientes-año) y de hipoglucemia asintomática (75,2 frente 57,8 episodios por 100 pacientes-año). Hubo una mayor tasa de episodios de hipoglucemia clínicamente relevantes y graves en los pacientes de edad avanzada.

- Reacciones adversas gastrointestinales

En general, la frecuencia de efectos gastrointestinales en los ensayos clínicos fue mayor en los grupos con semaglutida oral que con el resto de los comparadores. Los efectos adversos gastrointestinales, más frecuentes de los aGLP-1, son principalmente náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento siendo éstos generalmente leves y de corta duración.

- Retinopatía diabética

En el análisis conjunto de ensayos fase III se observó retinopatía diabética con semaglutida oral en un 3,8% frente a 2,9% placebo, y en el estudio PIONEER 6, en un 7,1% de los pacientes del grupo de semaglutida oral frente a un 6,3% con placebo. Fueron de intensidad leve, y no hubo un incremento de la gravedad en los grupos con semaglutida oral. La mayoría de los eventos se clasificaron como retinopatía diabética no proliferativa, y no requirieron tratamiento.

- Pancreatitis

En general, en los ensayos PIONEER tanto en los grupos de semaglutida oral como en el grupo comparador, un 0,2% de los pacientes desarrollaron pancreatitis.

- Neoplasias

En general, en los ensayos PIONEER, fase III, hubo una mayor proporción de pacientes con neoplasias en el grupo de semaglutida oral frente al resto de comparadores (6,4% frente 5,7%, respectivamente); un 1,4% frente a un 1,0% fueron malignas para los mismos grupos, respectivamente.

Tabla 2. Característica de los participantes en la línea de base y desenlaces de eficacia según estudios

Autor, año	Características línea de base											Desenlace principal (eficacia)					Desenlace secundario (eficacia)	
	Duración del estudio en semanas	Enmascaramiento	Antecedentes de terapia	Brazos del estudio	Número de pacientes aleatorizados	HbA1c, %	IMC, Kg / m ²	Peso, Kg	Duración diabetes, años	Edad, Años	Masculino, %	HbA1c			MA CE HR [IC 95 %]	Peso		
												Cambio HbA1c (%) basal semana 26	Diferencia vs. Placebo, u otro componente activo semana 26 [IC95 %]	% pacientes HbA1c < 7% semana 52		OR [IC 95 %] vs. SIT A	Cambio peso (kg) basal semana 26	Diferencia vs. Placebo, u otro componente activo semana 26 [IC95 %]
Arod a VR, 2019	26	Doble ciego	Dieta y ejercicio	Sema glutid a oral 3 mg/día	175	7.9	31.8	86.9	3.8	55.0	50.9	-0.9	-0.6 [-0.8 a -0.4]	NA	NA	NA	-1.5	-0.1 [-0.9 a 0.8]
				Sema glutid a oral 7 mg/día	175	8.0	31.6	89.0	3.6	56.0	53.1	-1.2	-0.9 [-1.1 a -0.6]*	NA	NA	NA	-2.3	-0.9 [-1.9 a 0.1]

				Sema glutid a oral 14 mg/dí a	175	8.0	31. 7	88 .1	3.4	54 .0	49.1	- 1,4	-1,1 [-1,3 a -0,9]	NA	NA	NA	-3,7	-2,3 [-3,1 a - 1,5]
				Place bo	178	7.9	32. 2	88 .6	3.4	54 .0	50.0	- 0,3		NA	NA	NA	-1,4	
Rod bard HW, 201 9	52	Etiqueta abierta	Metformin a	Sema glutid a oral 14 mg/dí a	411	8.1	NR	91 .9	7.2	57 .0	50.1	- 1,3	-0,4 [-0,6 a -0,3]	NA	NA	NA	-3,8	-0,1 [-0,7 a 0,5]
				Empa glifloz ina 25 mg/dí a	410	8.1	NR	91 .3	7.7	58 .0	51.0	-0,9		NA	NA	NA	-3,7	
Rose nstoc k J, 201 9	78	Doble ciego	Metformin a ±sulfonilu rea	Sema glutid a oral 3 mg/dí a	466	8.3	32. 6	91 .6	8.4	58 .0	54.5	- 0,6	0,2 [0,0 a 0,3]	NA	NA	NA	-1,2	-0,6 [-1,1 a - 0,1]
				Sema glutid a oral 7 mg/dí a	465	8.4	32. 6	91 .3	8.3	58 .0	52.7	-1	-0,3 [-0,4 a -0,1]	NA	NA	NA	-2,2	-1,6 [-2,0 a - 1,1]
				Sema glutid a oral 14 mg/dí a	465	8.3	32. 3	91 .2	8.7	57 .0	53.1	- 1,3	-0,5 [-0,6 a -0,4]	NA	NA	NA	-3,1	-2,5 [-3,0 a - 2,0]

				Sitagliptina 100 mg/día	467	8.3	32.5	90.6	8.8	58.0	51.0	-0,8		NA	NA	NA	-0,6	
Pratley R, 2019	52	Doble ciego	Metformina ± Isglit2	Semaglutida oral 14 mg/día	285	8.0	31.5	92.9	7.8	56.0	52.0	-1,2		NA	NA	NA	-4,4	
				Liraglutide Subcutanea 1.8 mg/día	284	8.0	33.4	95.5	7.3	56.0	52.0	-1,1	-0,1 [-0,3;0,0]	NA	NA	NA	-3,1	-1,2 [-1,9 a -0,6]
				Placebo	142	7.9	32.9	93.2	7.8	57.0	52.0	-0,2	-1,1 [-1,2 a -0,9]	NA	NA	NA	-0,5	-3,8 [-4,7 a -3,0]
Mosenson O, 2019	26	Doble ciego	metformina ± sulfonilurea o insulina ± metformina	Semaglutida oral 14 mg/día	163	8.0	32.2	91.3	14.1	71.0	51.0	-1,0	-0,8 [-1,0 a -0,6]	NA	NA	NA	-3,4	-2,5 [-3,2 a -1,8]
				Placebo	161	7.9	32.6	90.4	13.9	70.0	45.0	-0,2		NA	NA	NA	-0,9	
Husain M, 2019	15.9 meses	Doble ciego	Cuidado estandar	Semaglutida oral 14 mg/día	1591	8.2	32.3	91.0	14.7	66.0	68.1	-1,0		NA	NA	HR=0,79 [0,57 a 1,11]		
				Placebo	1592	8.2	32.3	90.8	15.1	66.0	68.6	-0,3		NA	NA			

Pieber T, 2019	52	Etiqueta abierta	Metformina, iSLGT2, tiazolidinonas	Sema glutid a oral 14 mg/dí a	253	8.3	31. 5	88 .9	8.6	56 .9	57.0	NA	NA	58,2	4,40 [2,8 9 a 6,70]	NA	-2,6	-0,9 [-2,6 a -1,2]
				Sitag iptina 100 mg/dí a	251	8.3	31. 5	88 .4	9.0	58 .9	56.0	NA	NA	25,2		NA	-0,7	
Zinman B, 2019	52	Doble ciego	Insulina ±Metformina	Sema glutid a oral 3 mg/dí a	184	8.2	31. 0	85 .9	15.1	61 .0	55.4	-0,6	-0,5 [-0,7 a -0,3]	NA	NA	NA	-1,4	-0,9 [-1,8 a -0,0]
				Sema glutid a oral 7 mg/dí a	182	8.2	31. 1	87 .1	16.2	60 .0	56.6	-0,9	-0,9 [-0,7 a -0,3]	NA	NA	NA	-2,4	-2,0 [-3,0 a -1,0]
				Sema glutid a oral 14 mg/dí a	181	8.2	30. 8	84 .6	14.1	61 .0	47.0	-1,3	-1,2 [-1,4 a -1,0]	NA	NA	NA	-3,7	-3,3 [-4,2 a -2,3]
				Place bo	184	8.2	31. 0	86 .0	18.8	60 .0	57.1	-0,1		NA	NA	NA	-0,4	
Yamada Y, 2020	52	Doble ciego	Dieta, ejercicios; monoterapia hipoglucemia	Sema glutid a oral 3 mg/dí a	49	8.1	26. 5	71 .4	7.4	58 .0	73.0	-1,1	-1,1 [-1,4 a -0,8]	NA	NA	NA	-0,5	0,7 [-0,1 a 1,6]

			miantes orales	Sema glutid a oral 7 mg/dí a	49	8.3	26. 3	71 .3	7.4	60 .0	73.0	-1,5	-1,5 [-1,7 a -1,2]	NA	NA	NA	-1,0	0,2 [-0,6 a 1,1]
				Sema glutid a oral 14 mg/dí a	48	8.0	24. 7	68 .0	7.9	61 .0	83.0	-1,7	-1,7 [-2,0 a -1,4]	NA	NA	NA	-2,4	-1,2 [-2,0 a -0,3]
				Place bo	49	8.3	25. 1	70 .3	8.4	59 .0	82.0	-0,1		NA	NA	NA	-1,2	
		Etiqueta abierta	Liragl utida subcu tanes 0.9 mg /día	48	8.3	26. 9	74 .7	6.7	59 .0	81.0	-1,4	Lira vs sema 3mg:0, 3 [-0,0 a 0,6] ; 7mg:-0 ,1 [-0,4 a 0,2]; 14mg:- 0,3 [-0,6 a 0,0]	NA	NA	NA	0,0	Lira vs sema 3mg:-0,4 [-1,3 a 0,4] ; 7mg:-0,9 [-1,8 a - 0,1]; 14mg:-2, 3 [-3,2 a -1,5]	
Yab e D, 202 0	57	Etiqueta abierta	sulfonilure a, iSLGT2,tia zolidinedi onas	Sema glutid a oral 3 mg/dí a	131	8.2	25. 8	71 .5	9.4	59 .0	76.0	-1,1	0,4 [0,1 a 0,7]	NA	NA	NA	-0,2	-0,5 [-1,3 a 0,4]
				Sema glutid a oral 7 mg/dí a	132	8.3	26. 8	72 .7	9.3	58 .0	68.0	-1,7	-0,1 [-0,4 a 0,1]	NA	NA	NA	-1,0	-1,3 [-2,2 a - 0,5]

				Sema glutid a oral 14 mg/dí a	130	8.4	26. 3	72 .6	9.1	57 .0	77.0	-2,0	-0,4 [-0,7 a -0,2]	NA	NA	NA	-2,2	-2,5 [-3,3 a - 1,7]
				Dulag lutida subcu tánea 0,75 mg una vez por sema na	65	8.4	26. 0	71 .2	9.9	58 .0	78.0	-1,5		NA	NA	NA	0,3	

Fuente: Elaboración propia

Tabla 3. Desenlaces de seguridad según estudios

Autor, año	Brazos del estudio	Número de pacientes aleatorizados	Algún evento adverso			Episodio hipoglucémico sintomático grave o confirmado por glucosa en sangre, n (%)	Gastrointestinales			Retinopatía diabética, n (%)	Pancreatitis aguda, n (%)	Eventos cardiovasculares, n (%)	Neoplasias malignas, n (%)	Lesión renal aguda, n (%)	Muerte (cualquier causa), n (%)	Eventos adversos que conducen a la interrupción prematura del producto de prueba, n (%)
			Grave, n (%)	Moderao, n (%)	Leve, n (%)		Nauseas, n (%)	Diarrea, n (%)	Vómito, n (%)							
Aroda VR, 2019	Semaglutida oral 3 mg/día	175	8 (4.6)	40 (22.9)	89 (50.9)	5 (2.9)	14 (8.0)	15 (8.6)	5 (2.9)	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	4 (2.3)
	Semaglutida oral 7 mg/día	175	1 (0.6)	29 (16.6)	84 (48.0)	2 (1.1)	9 (5.1)	9 (5.1)	8 (4.6)	6 (3.4)	0	0	0	0	0	7 (4.0)

	Semaglutida oral 14 mg/día	175	3 (1.7)	34 (19.4)	81 (46.3)	1 (0.6)	28 (16.0)	9 (5.1)	12 (6.9)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0	13 (7.4)
	Placebo	178	5 (2.8)	47 (26.4)	81 (45.5)	1 (0.6)	10 (5.6)	4 (2.2)	4 (2.2)	3 (1.7)	0	2 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.6)	0	4 (2.2)
Rodbard HW, 2019	Semaglutida oral 14 mg/día	411	24 (5.9)	140 (34.1)	242 (59.0)	7 (1.7)	81 (19.8)	38 (9.3)	30 (7.3)	14 (3.4)	1 (0.2)	5 (1.2)	7 (1.7)	2 (0.5)	0	44 (10.7)
	Empagliflozina 25 mg/día	410	23 (5.6)	118 (28.9)	240 (58.7)	8 (2.0)	10 (2.4)	13 (3.2)	7 (1.7)	5 (1.2)	1 (0.2)	6 (1.5)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	18 (4.4)
Rosenstock J, 2019	Semaglutida oral 3 mg/día	466	47 (10.1)	186 (39.9)	323 (69.3)	23 (4.9)	34 (7.3)	45 (9.7)	13 (2.8)	27 (5.8)	1 (0.2)	15 (3.2)	5 (1.1)	3 (0.6)	5 (1.1)	26 (5.6)
	Semaglutida oral 7 mg/día	465	37 (8.0)	171 (36.9)	318 (68.5)	24 (5.2)	62 (13.4)	53 (11.4)	28 (6.0)	24 (5.2)	1 (0.2)	7 (1.5)	9 (1.9)	2 (0.4)	3 (0.6)	27 (5.8)
	Semaglutida oral 14 mg/día	465	40 (8.6)	199 (42.8)	321 (69.0)	36 (7.7)	70 (15.1)	57 (12.3)	42 (9.0)	16 (3.4)	1 (0.2)	5 (1.1)	3 (0.6)	5 (1.1)	1 (0.2)	54 (11.6)
	Sitagliptina 100 mg/día	467	53 (11.4)	197 (42.3)	340 (73.0)	39 (8.4)	32 (6.9)	37 (7.9)	19 (4.1)	27 (5.8)	1 (0.2)	10 (2.1)	7 (1.5)	3 (0.6)	3 (0.6)	24 (5.2)
Pratley R, 2019	Semaglutida oral 14 mg/día	285	23 (8)	120 (42)	192 (67)	2 (1)	56 (20)	43 (15)	25 (9)	8 (3)	0	-	-	0	-	31 (11)
	Liraglutide Subcutánea 1.8 mg/día	284	22 (8)	102 (36)	180 (63)	7 (2)	51 (18)	31 (11)	13 (5)	4 (1)	1(0.3)	-	-	0	-	26 (9)

	Placebo	142	7 (5)	32 (23)	87 (61)	3 (2)	5 (4)	11 (8)	3 (2)	2 (1)	1(0.7)	-	-	0	-	5 (4)
Mosenzon O, 2019	Semaglutida oral 14 mg/día	163	10 (6)	61 (37)	106 (65)	9 (6)	31 (19)	17 (10)	19 (12)	5 (3)	-	5 (3)	-	2 (1)	1 (0.6)	24 (15)
	Placebo	161	15 (9)	42 (26)	89 (55)	3 (2)	12 (7)	6 (4)	2 (1)	2 (1)	-	3 (2)	-	1 (0.6)	2 (1)	8 (5)
Husain M, 2019	Semaglutida oral 14 mg/día	1591	-	-	-	23 (1.4)	108 (6.8)			113 (7.1)	1 (0.1)	61 (3.8)	43 (2.7)	32 (2.0)	23 (1.4)	184 (11.6)
	Placebo	1592	-	-	-	13 (0.8)	26 (1.6)			101 (6.3)	3 (0.2)	76 (4.8)	48 (3.0)	37 (2.3)	45 (2.8)	104 (6.5)
Pieber T, 2019	Semaglutida oral 14 mg/día	253	16 (6)	104 (41)	167 (66)		53 (21)	22 (9)	14 (6)	6 (2)	0	-	8 (3)	-	0	22 (9)
	Sitagliptina 100 mg/día	251	18 (7)	75 (30)	144 (58)		6 (2)	8 (3)	2 (1)	6 (2)	0	-	2 (1)	-	2(1)	8 (3)
Zinman B, 2019	Semaglutida oral 3 mg/día	184	25 (13.6)	-	-	52 (28.3)	21 (11.4)	16 (8.7)	11 (6.0)	10 (5.4)	0	4 (2.2)	4 (2.2)	2 (1.1)	0	13 (7.1)
	Semaglutida oral 7 mg/día	182	19 (10.5)	-	-	47 (26.0)	30 (16.6)	22 (12.2)	14 (7.7)	10 (5.5)	0	5 (2.8)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	16 (8.8)
	Semaglutida oral 14 mg/día	181	12 (6.6)	-	-	48 (26.5)	42 (23.2)	27 (14.9)	18 (9.9)	10 (5.5)	0	5 (2.8)	2 (1.1)	0	3 (1.7)	24 (13.3)
	Placebo	184	17 (9.2)	-	-	54 (29.3)	13 (7.1)	11 (6.0)	7 (3.8)	10 (5.4)	0	5 (2.7)	0	0	0	5 (2.7)
	Semaglutida	49	1 (2)	3 (6)	35 (71)	-	2 (4)	4 (8)	-	0	0	-	1 (2)	-	0	1 (2)

Yamada Y, 2020	oral 3 mg/día															
	Semaglutida oral 7 mg/día	49	2 (4)	5 (10)	35 (71)	-	5 (10)	1 (2)	-	1 (2)	0	-	1 (2)	-	0	1 (2)
	Semaglutida oral 14 mg/día	48	0	4 (8)	33 (69)	-	4 (8)	3 (6)	-	1 (2)	0	-	0	-	0	2 (4)
	Placebo	49	0	8 (16)	37 (76)	-	1 (2)	1 (2)	-	2(4)	0	-	1 (2)	-	0	0
	Liraglutida subcutánea 0.9 mg/día	48	0	2 (4)	31 (65)	-	0	2 (4)	-	0	0	-	0	-	0	0
Yabe D, 2020	Semaglutida oral 3 mg/día	131	3 (2)	15 (11)	98 (75)	3 (2)	7 (5)	2 (2)	3 (2)	9 (7)	0	2 (2)	1 (1)	0		4 (3)
	Semaglutida oral 7 mg/día	132	1 (1)	9 (7)	105 (80)	3 (2)	11 (8)	2 (2)	1 (1)	12 (9)	0	0	1 (1)	0	0	8 (6)
	Semaglutida oral 14 mg/día	130	1 (1)	12 (9)	109 (84)	4 (3)	12 (9)	10 (8)	9 (7)	7 (5)	0,0	1 (1)	1 (1)	0	0	8 (6)
	Dulaglutida subcutánea 0,75 mg una vez por semana	65	0	1 (2)	53 (82)	0	6 (9)	4 (6)	1 (2)	3 (5)	0	0	0	0	0	2 (3%)

- no reportado, o sin poder consultar los suplementos. Fuente: Elaboración propia

5. Conclusiones de la evidencia

De acuerdo con la evidencia reportada en este resumen sobre la eficacia y seguridad de Semaglutida oral (Rybelsus®) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se concluye lo siguiente:

- La eficacia de Semaglutida oral se ha evaluado en 10 ensayos clínicos tanto en monoterapia como en terapia combinada (principalmente con metformina, sulfonilureas y/o insulina). Los 10 estudios incluyen 7 estudios pivotaes (uno en pacientes con insuficiencia renal), 1 estudio de seguridad cardiovascular y 2 estudios en población japonesa.
- En el estudio PIONEER 1, Semaglutida oral en monoterapia se asoció con descensos de la HbA_{1c} de -0,6 %, -0,9 % y -1,1 % con relación a placebo para las dosis de 3 mg, 7 mg y 14 mg, respectivamente, en pacientes naive a tratamientos antidiabéticos. Sólo se mostraron reducciones de peso estadísticamente significativas para la dosis de 14 mg, de -2,3 kg. No se ha evaluado la eficacia de Semaglutida oral en monoterapia frente a comparadores activos.
- Semaglutida oral a dosis de 14 mg/día ha mostrado un efecto comparable a liraglutide 1,8 mg en la reducción de HbA_{1c}, y superioridad en este mismo desenlace frente a empagliflozina 25 mg/día y sitagliptina 100 mg/día. Semaglutida oral 7 mg/día también ha mostrado superioridad frente a sitagliptina 100 mg/día. Con respecto al desenlace secundario, Semaglutida oral ha demostrado una reducción de peso dosis dependiente. A la dosis de 14 mg/día, Semaglutida oral obtuvo reducciones superiores a sitagliptina 100 mg/día y a liraglutida sc 1,8 mg y similares a empagliflozina 25 mg/día.
- En general la semaglutida oral redujo la HbA_{1c} de forma dependiente de la dosis en todos los ensayos PIONEER entre un 0,6 y un 2,0 %. El peso corporal se redujo (según la línea de base) dependiendo de la dosis de 0,2 a 1,5 kg con semaglutida oral de 3 mg, de 1,0 a 2,3 kg con 7 mg y de 2,4 a 4,4 kg con 14 mg en los ensayos de eficacia en la semana 26.
- En cuanto a poblaciones especiales el estudio PIONEER 5 evaluó la eficacia de Semaglutida oral 14 mg en pacientes con insuficiencia renal. Un 88% de los pacientes tenían una alteración renal moderada. Semaglutida oral fue superior a placebo en el control glucémico a las 26 semanas, con una reducción en el valor de HbA_{1c} de -0,8% (IC95% -1,0 a -0,6). En el desenlace de hipoglucemia sintomática hubo un mayor porcentaje de

pacientes en el grupo de Semaglutida oral que en el grupo placebo (6% frente a 2%). Los datos en insuficiencia renal grave son limitados y no se recomienda su uso en pacientes con enfermedad renal terminal.

- Los resultados de seguridad muestran un perfil comparable al conocido previamente con Semaglutida subcutánea y otros fármacos del mismo grupo terapéutico, siendo los eventos adversos gastrointestinales los más frecuentes y los que en mayor medida ocasionaron la discontinuación del tratamiento. Del perfil de eventos adversos destaca la aparición de retinopatía diabética. En cuanto al riesgo de neoplasias, por la corta duración de los estudios se considera que es insuficiente para hacer una evaluación completa, por lo que se encuentra en seguimiento post-comercialización. Respecto a la seguridad cardiovascular, se dispone de los resultados del ensayo PIONEER 6, que demuestran que SEMA oral no tiene un efecto negativo sobre la aparición de MACE, y no fue inferior a la del placebo en pacientes de alto riesgo cardiovascular.
- A pesar de que en los estudios con Semaglutida oral se consideró criterio de exclusión la retinopatía proliferativa o maculopatía que requirió tratamiento agudo en los 90 días previos a la aleatorización, hubo una mayor aparición de retinopatía diabética en los pacientes en tratamiento con Semaglutida oral frente al grupo comparador. Aunque la mayoría de casos fueron leves y no requirieron tratamiento, se trata de un importante riesgo de seguridad identificado que ha sido incluido en el Plan de Gestión de Riesgos y en seguimiento post-comercialización. No se disponen de datos a largo plazo para determinar si es reversible. En el momento actual existe en marcha un ensayo clínico de 5 años (FOCUS) para determinar los efectos a largo plazo en la retinopatía diabética del tratamiento con Semaglutida subcutánea (23), cuyos resultados serán también relevantes para evaluar el riesgo de retinopatía diabética con Semaglutida oral.
- En cuanto al riesgo de sesgo, el de selección, se evaluó como bajo en todos los ensayos. Siete estudios se evaluaron como de bajo sesgo de realización y el sesgo de detección también fue bajo para todos los ensayos incluidos. El sesgo de deserción e informe se consideró bajo para todos los ensayos. Otras fuentes de sesgo fueron altas en todos los estudios incluidos debido a que fueron patrocinados por el fabricante.

6. Consideraciones adicionales

- La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), en 2019(21), aprobó Rybelsus® (semaglutida) indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con DM2(9).
- La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), en 2020(22), aprobó la indicación terapéutica de semaglutida oral para el tratamiento de adultos con DM2 insuficientemente controlada para mejorar el control glucémico como complemento de la dieta y el ejercicio:
 - como monoterapia cuando la metformina se considera inapropiada debido a intolerancia o contraindicaciones
 - en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.
- En una evaluación de tecnología del Instituto Nacional de Atención de la Salud de países Bajos en 2020(23), recomendó Semaglutida oral en las siguientes condiciones:
 - exclusivamente para pacientes con DM2 e índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² cuyos valores de glucosa en sangre no puedan regularse adecuadamente con la combinación de metformina y un derivado de sulfonilurea en las dosis máximas tolerables y que no utilicen insulina, o
 - como complemento de metformina e insulina basal (insulina NPH/insulina análoga de acción prolongada) en un paciente con DM2 y un IMC ≥ 30 kg/m² cuyos valores de glucosa en sangre no están suficientemente controlados después de ≥ 3 meses de tratamiento con insulina basal óptima titulada en combinación con metformina (ya sea con un derivado de sulfonilurea o no) en una dosis máxima tolerable.
- El Servicio Nacional de salud del Reino Unido, en 2020(24), de acuerdo a la indicación de Semaglutida oral para el tratamiento de adultos con DM2 insuficientemente controlada para mejorar el control glucémico como complemento de la dieta y el ejercicio, definió lo siguiente:
 - Recomendación: VERDE¹ (restringido) como agonista del receptor GLP-1 alternativo para pacientes que no pueden usar

¹ Medicamentos que normalmente deben iniciarse en la atención secundaria, o por un médico especialista, pero que pueden mantenerse de manera segura en la atención primaria con muy poca o ninguna supervisión requerida. Se puede proporcionar un folleto informativo para facilitar la prescripción continua en la atención primaria. Medicamentos VERDES se definen como medicamentos nuevos y establecidos, que el médico de cabecera puede recetar, iniciar, cambiar o mantener y, si corresponde, suspenderlos sin recurrir a la atención secundaria o a un especialista. <https://www.sunderlandccq.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/05/Guidelines-on-defining-Red-Amber-Green-RAG-status-of-drugs-v3.6.pdf>

formulaciones subcutáneas o pacientes que prefieren la administración oral. La eficacia de Semaglutida debe controlarse 6 meses después del inicio, de acuerdo con los objetivos a continuación:

Semaglutida es una opción de tratamiento adecuada para el inicio y la prescripción continua tanto en atención primaria como secundaria cuando se prescribe en las siguientes circunstancias clínicas:

- después de que la segunda intensificación de la terapia no alcance los objetivos:
 - tiene un IMC de ≥ 35 kg/m² y problemas psicológicos u otros problemas médicos específicos asociados con la obesidad (ajustar en consecuencia para personas de raza negra, asiática y otros grupos étnicos minoritarios) o
 - tiene un IMC < 35 kg/m² y
 - ✓ si la terapia con insulina tendría implicaciones ocupacionales significativas o
 - ✓ si la pérdida de peso beneficiaría otras comorbilidades significativas relacionadas con la obesidad
- O, con el asesoramiento de atención especializada y el apoyo continuo de un equipo multidisciplinario dirigido por un consultor:
 - combinado con insulina en la segunda intensificación del tratamiento en pacientes que no pueden tomar metformina
- Solo se puede continuar con Semaglutida si la persona tiene una respuesta metabólica beneficiosa, definida de la siguiente manera:
 - una reducción de HbA_{1c} de al menos 11 mmol/mol [1,0 %] y
 - una pérdida de peso de al menos el 3% del peso corporal inicial en 6 meses
- Las recomendaciones descritas anteriormente se encuentran alineadas a la guía de NICE (NG28) Diabetes tipo 2 en adultos: manejo, actualizada en junio de 2022(25).

7. Aspecto regulatorio

En Colombia está autorizado desde el 2020 así:

- Nombre: RYBELSUS®, 3, 7 y 14 MG TABLETAS
- Registro Sanitario: INVIMA 2021MBT-0000042 para 3 MG, INVIMA 2021MBT-0000043 para 7 MG e INVIMA 2021MBT-0000044 para 14 MG.
- Vigente hasta 10/01/2027
- Rybelsus® (semaglutida) está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con DM2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.
- Precauciones y advertencias:
 - Rybelsus® no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.
 - Efectos gastrointestinales: El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo cual, en casos infrecuentes, puede conllevar a un deterioro de la función renal.
 - Pancreatitis aguda: Se observó pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender Rybelsus®; si se confirma, no se debe reiniciar el medicamento. Se debe tener precaución en aquellos pacientes con antecedentes de pancreatitis. A falta de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, solo los aumentos de las enzimas pancreáticas no son un indicador de pancreatitis aguda.
 - Hipoglucemia: Se sabe que la insulina y la sulfonilurea causan hipoglucemia. Los pacientes tratados con Rybelsus® en combinación con una sulfonilurea o insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. Se puede disminuir el riesgo de hipoglucemia al reducir la dosis de sulfonilurea o insulina cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus®.
 - Retinopatía diabética: La mejora rápida en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe hacer seguimiento a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar empeoramiento y tratarlos de acuerdo con las directrices clínicas.
 - Insuficiencia cardiaca: No hay experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva clase IV de la New York Heart Asociación (NYHA).

8. Recomendaciones

- La elección del tratamiento antidiabético, siendo la Semaglutida oral una de las alternativas disponibles, dependerá de múltiples factores, incluyendo el grado de hiperglucemia, la vulnerabilidad a la hipoglucemia y las comorbilidades. Sin embargo, en todos los casos, las decisiones de tratamiento deben adoptar un enfoque centrado en el paciente que reconozca la multimorbilidad, el beneficio y el riesgo de los tratamientos, preferencia del paciente y los criterios de eficiencia.

9. Bibliografía

1. Kalra S, Sahay R. A Review on Semaglutide: An Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist in Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther Res Treat Educ diabetes Relat Disord*. 2020 Sep;11(9):1965–82.
2. Drucker DJ. Advances in oral peptide therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2020 Apr;19(4):277–89.
3. Renukuntla J, Vadlapudi AD, Patel A, Boddu SHS, Mitra AK. Approaches for enhancing oral bioavailability of peptides and proteins. *Int J Pharm*. 2013 Apr;447(1–2):75–93.
4. Granhall C, Donsmark M, Blicher TM, Golor G, Søndergaard FL, Thomsen M, et al. Safety and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of the Novel Oral Human GLP-1 Analogue, Oral Semaglutide, in Healthy Subjects and Subjects with Type 2 Diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2019 Jun;58(6):781–91.
5. Bucheit JD, Pamulapati LG, Carter N, Malloy K, Dixon DL, Sisson EM. Oral Semaglutide: A Review of the First Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist. *Diabetes Technol Ther*. 2020 Jan;22(1):10–8.
6. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen M-L, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Oct;318(15):1460–70.
7. Kalra S, Das AK, Sahay RK, Baruah MP, Tiwaskar M, Das S, et al. Consensus Recommendations on GLP-1 RA Use in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: South Asian Task Force. *Diabetes Ther Res Treat Educ diabetes Relat Disord*. 2019 Oct;10(5):1645–717.
8. Bækdal TA, Borregaard J, Hansen CW, Thomsen M, Anderson TW. Effect of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Lisinopril, Warfarin, Digoxin, and Metformin in Healthy Subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2019 Sep;58(9):1193–203.
9. FDA. U.S. Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION These highlights do not include all the information needed to use RYBELSUS® safely and effectively. See full prescribing information for RYBELSUS. [Internet]. 2023. Available from:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/213051s012lbl.pdf

10. Cochrane. Risk of Bias 2 (RoB 2) tool [Internet]. 2022. Available from: <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>
11. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, et al. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Sep;42(9):1724–32.
12. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, et al. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care*. 2019 Dec;42(12):2272–81.
13. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Apr;321(15):1466–80.
14. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* (London, England). 2019 Jul;394(10192):39–50.
15. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2019 Jul 1;7(7):515–27. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30192-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30192-5)
16. 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. *N Engl J Med*. 2019 Aug;381(9):841–51.
17. Pieber TR, Bode B, Mertens A, Cho YM, Christiansen E, Hertz CL, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2019 Jul 1;7(7):528–39. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30194-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30194-9)

18. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, Cariou B, Harris SB, Hoff ST, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care*. 2019 Dec;42(12):2262–71.
19. Yamada Y, Katagiri H, Hamamoto Y, Deenadayalan S, Navarria A, Nishijima K, et al. Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 May;8(5):377–91.
20. Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, Deenadayalan S, Navarria A, Gislum M, et al. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 May;8(5):392–406.
21. FDA. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first oral GLP-1 treatment for type 2 diabetes [Internet]. 2019. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-glp-1-treatment-type-2-diabetes>
22. EMA EMA. Rybelsus [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybelsus>
23. The National Health Care Institute (ZIN ZN. GVS assessment of oral semaglutide (Rybelsus®) [Internet]. 2020. Available from: <https://database.inahta.org/article/20140>
24. NHS. New Medicine Assessment. Semaglutide Oral Tablets (Rybelsus®) [Internet]. 2020. p. 1–13. Available from: <https://www.lancsmmg.nhs.uk/media/1514/semaglutide-oral-tabs-new-medicine-assessment.pdf>
25. NICE. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28] [Internet]. 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/Recommendations#first-line-drug-treatment>

10. Anexos

10.1 Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos.

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	PubMed
Fecha de búsqueda	27/02/2023
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Filters: (y_5[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]))
Estrategia de búsqueda	((("Semaglutide"[Supplementary Concept] OR "Semaglutide"[All Fields] OR ("Semaglutide"[Supplementary Concept] OR "Semaglutide"[All Fields] OR "rybelsus"[All Fields]))) AND "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]) AND ((y_5[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]))
Referencias identificadas	74

10.2 Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.

