

Uso de fármacos agonistas del receptor de GLP-1 en diabetes: en búsqueda de un equilibrio entre eficacia y seguridad



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

- TRABAJO FINAL DE GRADO (TFG):
- Alumna: María Jesús Escolano Martínez
- Tutor: Francisco Navarrete Rueda
- Curso académico: 2025/2026
- Grado en Farmacia

- **INDICE:**

- **Resumen.....2**
- **Introducción.....3**
- **Objetivos.....13**
- **Metodología.....14**
- **Resultados.....17**
- **Discusión.....33**
- **Conclusión.....36**
- **Bibliografía.....38**
- **Anexos.....42**

UNIVERSITAS
Miguel Hernández

Resumen

Antecedentes: Los arGLP-1 se han convertido en los últimos años en una estrategia fundamental en el tratamiento de la DM2 por permitir a los pacientes alcanzar un mejor control glucémico y mejorar su perfil cardiovascular. Fármacos como la liraglutida, semaglutida, dulaglutida y la tirzepatida imitan a la GLP-1 endógena, aumentando la secreción de insulina y promoviendo la sensación de saciedad. Sin embargo, al tratarse de fármacos nuevos, la preocupación por el surgimiento de reacciones adversas es creciente. Las fuentes de farmacovigilancia como FAERS y VigiBase permiten hacer un seguimiento de las notificaciones y evaluación de las mismas con la finalidad de completar el perfil de seguridad poscomercialización de estos fármacos.

Material y métodos: El trabajo se diseñó como una revisión bibliográfica narrativa estructurada, orientada a recopilar y analizar la evidencia científica disponible sobre la seguridad de los arGLP-1. La revisión se centró específicamente en estudios de farmacovigilancia publicados durante el último año (2025-2026), con el objetivo de identificar y evaluar reacciones adversas asociados a estos fármacos en condiciones de práctica clínica real y que todavía no se encuentran descritas en ficha técnica.

Resultados: Al contrastar reacciones adversas de la ficha técnica con los resultados de los estudios de farmacovigilancia revisados se encontraron ROR significativas para señales a nivel neuropsiquiátrico, dermatológico, oftalmológico, neurológico, otorrinolaringológico, del aparato reproductor femenino y tumoral. Ante la sospecha de fracturas en los pacientes en tratamiento con estos fármacos el resultado apuntó cierto efecto protector, ya que las notificaciones de efectos adversos a este nivel fueron menores que con otros fármacos.

Conclusiones: Las notificaciones de reacciones adversas asociadas a los arGLP-1 constituyen una realidad que hace necesaria una farmacovigilancia estrecha, así como una valoración individualizada de los pacientes antes de iniciar el tratamiento, con el fin de establecer adecuadamente la relación beneficio-riesgo.

Introducción

La **diabetes mellitus** es un trastorno metabólico crónico caracterizado por la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas que produce hiperglucemia bien por falta de secreción de insulina, como sucede en la **diabetes mellitus tipo 1** o bien por disminución de la sensibilidad de los tejidos a esta hormona, como es el caso de la **diabetes mellitus tipo 2**. También se describen otros tipos menos frecuentes de diabetes: diabetes monogénicas (tipo MODY, *Maturity Onset Diabetes of the Young*), diabetes tipo LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*), diabetes secundaria a fármacos, diabetes gestacional y endocrinopatías. La creencia secular de que la diabetes era debida sólo a factores hereditarios ha ido cambiando a medida que numerosos estudios han demostrado que se trata de un grupo heterogéneo de trastornos que resultan de la interconurrencia de factores genéticos y ambientales.

La **epidemiología** es el instrumento básico para conocer la historia natural de la diabetes. Los estudios epidemiológicos pueden ayudar a conocer la etiología y los factores desencadenantes de la enfermedad, y así contribuir a orientar adecuadamente los recursos sanitarios disponibles. Al mismo tiempo, nos permiten definir su distribución en la población. Como medidas de frecuencia en la epidemiología se utiliza la incidencia y la prevalencia. La incidencia indica el número de nuevos casos que aparecen por año, mientras que la prevalencia mide la proporción de personas afectadas en un momento dado de la población.

LA DIABETES MELLITUS TIPO 1:

La **diabetes mellitus tipo 1 (DM1)** es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia, y es la forma de diabetes más frecuente en adolescentes y niños. Según estimaciones recientes, se calcula que aproximadamente 9.5 millones de personas en el mundo vive con DM1. De estos, 1.9 millones son menores de 20 años, 6.5 millones comprenden una edad entre 20 y 59 años y aproximadamente 1.1 millones son mayores de 60 años.

Entre los países con mayor prevalencia de esta enfermedad se encuentran: Estados Unidos, la India y China. Estos datos reflejan un aumento de los casos de DM1 con respecto a años anteriores, que se estimaban en 8.4 millones en el año 2021, lo que supone un incremento de un 13%. La incidencia estimada en el 2025 es de 513.000 de nuevos casos de DM1, de los cuales 222.000, un 43%, se da en menores de 20 años de edad (1).

La DM1 presenta una serie de características que facilitan su estudio epidemiológico: tiene un inicio clínico definido en el tiempo, un diagnóstico claro y una medicación única: la insulina. Este hecho ha propiciado que se hayan podido realizar estudios y establecer registros de base poblacional en muchos países con una metodología similar y consensuada que permita las comparaciones internas y externas. Aunque la DM1 es una entidad clínica que se puede presentar durante toda la vida, existe un pico de incidencia de presentación máxima entre los 4 y 7 años y un segundo pico entre los 10 y 14 años (2). Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la DM1 en la edad pediátrica presenta una distribución similar entre ambos sexos, con una relación niño: niña cercana a 1:1. Se pueden encontrar pequeñas diferencias en la infancia temprana y la pubertad con un ligero predominio masculino de la enfermedad (3).

En la DM1, el **páncreas** constituye el órgano central afectado. El páncreas, anatómicamente, está ubicado en la cavidad abdominal (epigastrio y el hipocondrio izquierdo). Está formado por tres partes: cabeza, cuerpo y cola y tiene funciones tanto endocrinas como exocrinas. El páncreas exocrino segrega enzimas digestivas y a través del conducto pancreático las conduce al intestino delgado para contribuir en la digestión de los alimentos. Estructuralmente, el páncreas exocrino está formado por acinos pancreáticos, que son grupos especializados de células encargadas de producir enzimas como la amilasa pancreática, lipasa o proteasas y otras sustancias como el bicarbonato. Esta parte del páncreas no se ve afectada en el estudio de la enfermedad. Por otra parte, el páncreas endocrino, cuya principal función es producir hormonas que regulan los niveles de glucosa, está formado por los islotes de Langerhans. Los islotes de Langerhans, son pequeños grupos de células dispersos dentro del

páncreas. Dentro de estos grupos de células encontramos las **células beta**: productoras de insulina, las células alfa: productoras de glucagón, las células delta: productoras de somatostatina y las células PP que producen el polipéptido pancreático. Todas estas sustancias producidas por las diferentes células se vierten directamente al torrente sanguíneo para ejercer sus funciones metabólicas en los diferentes tejidos. Entre todas estas, las células beta afectadas en la diabetes mellitus serán las responsables del desarrollo de la enfermedad al no contribuir adecuadamente con la secreción de la insulina. La insulina es una hormona que regula la glucosa en sangre y promueve el uso y almacenamiento de energía en los diferentes tejidos (principalmente en tejido adiposo, hepático y muscular).

La DM1 es una enfermedad **autoinmune**, condicionada **genética** y **ambientalmente**:

La destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas en la DM1 produce un déficit de insulina y como consecuencia la elevación plasmática de los niveles de glucosa (hiperglucemia). Como consecuencia de este déficit de insulina, el control de las células alfa productoras de glucagón también se altera y se pierde la capacidad de respuesta ante los descensos de glucosa en sangre (hipoglucemias) que pueden ser causadas por el tratamiento insulínico intensivo en los pacientes con DM1. Esta respuesta autoinmune está mediada por linfocitos T, con la presencia de autoanticuerpos, (anti- GAD, anti-insulina, anti IA-2, anti-ZN T8) y asociada con genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA): HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DQ2, HLA-DQ8 (4), los cuales predisponen genéticamente al individuo a una mayor probabilidad de presentar la enfermedad.

Los factores ambientales vinculados se han implicado en la patogénesis de la DM1 tanto como desencadenantes como potenciadores de la destrucción de la **célula beta pancreática**. El aumento en la incidencia de DM1 en población emigrante que se ha desplazado de zonas con bajas tasas a zonas con tasas más elevadas apoya la influencia de los factores ambientales (5). Los principales factores ambientales estudiados son las infecciones virales con evidencia

asociada a enterovirus y rubeola congénita; factores nutricionales como la introducción precoz de la leche de vaca y el déficit de vitamina D; factores perinatales: peso elevado al nacer, edad materna avanzada y parto por cesárea (4). Otro factor propuesto recientemente es el cambio en la microbiota intestinal (6).

Todo lo expuesto anteriormente, consolida en el actual siglo XXI, que la DM1 es una enfermedad autoinmune, poligénica e influenciada por factores ambientales.

El **diagnóstico** de la DM1 según los criterios de la ADA (Asociación Americana de Diabetes) 2025 se establece cuando se cumple cualquiera de los siguientes: glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dl, glucosa al azar ≥ 200 mg/dl con síntomas claros de polidipsia o pérdida de peso, prueba de tolerancia oral a la glucosa (2h) ≥ 200 mg/dl o hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$ (7). Posteriormente, para la clasificación de DM1 autoinmune, se requiere adicionalmente la detección de autoanticuerpos y péptido C bajo o indetectable. El péptido C es un indicador de la producción de insulina por parte del páncreas.

El **tratamiento** de los pacientes con DM1 requiere de forma crónica la administración subcutánea de insulina. Se prescriben pautas de insulina bolo-basal que combinan insulinas de efecto prolongado y rápido, o bien, la administración puede realizarse en el paciente por medio de infusoras continuas de insulina. Además de ello, siempre irá acompañado el tratamiento de una correcta educación diabetológica que permita al paciente mantener los objetivos glucémicos establecidos por su médico y así prevenir las complicaciones a corto y largo plazo.

LA DIABETES MELLITUS TIPO 2:

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica compleja. Es la forma de diabetes más prevalente, tanto es así, que se considera una epidemia de salud pública a nivel mundial. La DM2 constituye más del 90%

de los 537 millones de casos de diabetes en todo el mundo. Los estudios epidemiológicos realizados indican que la población afectada por esta enfermedad se está incrementando rápidamente con un crecimiento alarmante en niños y adultos jóvenes menores de 40 años (8). Este crecimiento se ha considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una epidemia mundial, porque no solo se trata de una enfermedad altamente prevalente, sino que continúa creciendo rápidamente y supone un impacto negativo en la salud y en las economías de los países. Es un problema sanitario que crece progresivamente, se prevé una afectación de 738 millones de personas a nivel mundial en el año 2045 (9). Estos datos nos llevan a concluir que en todos los países se producirá un aumento de diabetes superior al crecimiento de la población, debido a causas como el envejecimiento de la misma, a la mejora de la atención sanitaria y a la urbanización que conlleva estilos de vida menos saludables. El inicio cada vez más temprano de esta enfermedad resulta preocupante ya que muchas personas se verán afectadas durante su vida laboral. Por tanto, tendrán más tiempo de evolución para el desarrollo de las complicaciones crónicas con las correspondientes repercusiones en las necesidades sanitarias, en la utilización de recursos y en los costes. Sin embargo, sigue siendo más prevalente en los grupos de mayor edad (>65años). El riesgo de DM2 crece progresivamente en la edad adulta asociado a factores como el envejecimiento poblacional, a una mayor exposición a factores de riesgo como la obesidad y el sedentarismo y a un deterioro metabólico. En cuanto a la distribución por sexo, la prevalencia de DM2 a nivel mundial tiende a ser ligeramente mayor en hombres que en mujeres, aunque esto podría variar entre países y regiones. Los países más afectados por esta epidemia de DM2 vuelven a ser Estados Unidos, la India y China (1).

En la DM2 se produce una incapacidad por parte de las células musculares, del tejido adiposo y de las células hepáticas principalmente para responder completamente a la insulina. Este suceso se denomina **resistencia a la insulina**. Esta resistencia a la insulina produce un aumento de la producción de la misma por parte de las células beta pancreáticas (hiperinsulinemia), para compensar la hiperglucemia producida por la resistencia establecida. Con el tiempo y como consecuencia de esta hiperinsulinemia las células beta se

deterioran y no logran mantener esa producción de insulina, lo que lleva a la disfunción de las células beta con un consiguiente empeoramiento de la hiperglucemia. La DM2 puede presentar síntomas similares a los de la DM1, pero su inicio suele ser menos dramático, y a menudo, completamente asintomático. Esta falta de síntomas hace que sea complicado definir el inicio exacto de la enfermedad. Se retrasa el diagnóstico de la misma y muchas personas son diagnosticadas cuando ya presentan una o más complicaciones asociadas a la enfermedad.

Los principales **factores de riesgo** vinculados con la DM2, según diversos estudios, son: la presencia de sobrepeso u obesidad, presentar edad avanzada, la presencia de antecedentes familiares y predisposición genética, la etnia y ciertos factores ambientales y de estilo de vida. Otros factores asociados en estudio son el estrés psicosocial y socioeconómico y los trastornos del sueño (10).

Está bien establecido que la **obesidad y el sobrepeso** con un exceso de grasa corporal, principalmente a nivel visceral, son los factores de riesgo más fuertemente asociados con la DM2. La grasa abdominal provoca resistencia a la insulina y alteraciones metabólicas. Se ha demostrado que incluso pequeños incrementos en el índice de masa corporal (IMC) eleva significativamente el riesgo de presentar DM2 (11). Desde el punto de vista fisiopatológico, el tejido adiposo (principalmente visceral) actúa como un órgano endocrino activo. En condiciones de exceso ponderal se produce una disfunción a nivel del tejido adiposo con la consiguiente liberación de citocinas que promueven un entorno inflamatorio crónico que contribuye al desarrollo de la resistencia a la insulina y otros factores de riesgo cardiovascular.

En el año 2016, Schwartz y colaboradores proponen un modelo de clasificación centrado en la célula beta pancreática (12). Este enfoque reconoce, que todo lo descrito anteriormente: factores genéticos, resistencia periférica a la insulina en músculo, hígado y tejido adiposo y un entorno de inflamación crónica convergen sobre las células beta pancreáticas, determinando la aparición y progresión de la enfermedad. A todo ello se le suma la disfunción intestinal y

cambios en el sistema nervioso central. La adopción de este modelo permite una comprensión más integral de la diabetes como un trastorno multisistémico donde la obesidad juega un papel muy importante.

El **diagnóstico** de la DM2 se lleva a cabo siguiendo los mismos criterios establecidos por la ADA para DM1 y DM2. La diferencia reside en el cribado que la ADA establece para la DM2. Sirviéndose de los mismos métodos que en el diagnóstico: glucosa en ayunas, glucosa al azar, hemoglobina glicosilada y tolerancia oral de glucosa. Según las guías de la ADA el cribado de DM2 debe hacerse en los siguientes casos: 1. En la población general a partir de los 35 años. 2. A cualquier edad en personas con sobrepeso u obesidad ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) con al menos un factor de riesgo de los siguientes: antecedentes familiares (familiares de primer grado con diabetes), etnia de elevado riesgo (afroamericanos, latinos, nativos americanos, asiático-americanos e isleños del Pacífico), antecedentes cardiovasculares (historia de enfermedad cardiovascular o hipertensión $\geq 130/80 \text{ mmHg}$ o en tratamiento), alteraciones lipídicas (niveles de colesterol HDL $< 35 \text{ mg/dl}$ y/o triglicéridos $> 250 \text{ mg/dl}$), condiciones específicas (Síndrome de ovario poliquístico (SOP), inactividad física o VIH) y diabetes gestacional (7). La justificación de este cribado se debe a que muchos pacientes en el diagnóstico de la enfermedad se presentan asintomáticos.

El **tratamiento** inicial se basa en un estilo de vida saludable: dieta equilibrada, actividad física regular, control del peso y abandono del tabaco. Si esto no es suficiente, se inicia medicación oral, siendo la metformina el fármaco de primera línea en la mayoría de guías clínicas en aquellos pacientes que no presentan comorbilidades cardiovasculares o renales asociadas a la enfermedad. En casos resistentes o con enfermedad cardiovascular establecida, se utilizan terapias combinadas principalmente con sulfonilureas, inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4), inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) ubicados a nivel renal y más recientemente con los agonistas del receptor de GLP-1 (*Glucagon Like Peptide-1*) y agonistas duales de GLP-1/GIP (polipéptido inhibidor gástrico) que se han consolidado como un tratamiento novedoso y eficaz para la DM2 (13).

El interés por los agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1) surge a partir de los años 90 cuando se identifican por primera vez las moléculas de GLP-1 y se comienza a entender mejor sus funciones. Las moléculas de GLP-1 son hormonas incretinas sintetizadas por el intestino delgado en las células L tras la ingesta de alimentos ricos en glucosa y carbohidratos. Se observó que las moléculas de GLP-1 son capaces de estimular la secreción de insulina dependiente de glucosa por las células beta y modular la secreción de glucagón por las células alfa de los islotes pancreáticos, mejorando así los niveles de glucosa en sangre. Además de actuar a nivel pancreático, estas moléculas, retrasan el vaciamiento gástrico y aumenta la sensación de saciedad actuando a nivel del sistema nervioso central (14). Estos resultados sugirieron que estos efectos podrían tener utilidad en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para la DM2. De esta forma, estos fármacos han pasado a ocupar un lugar central en el tratamiento de la enfermedad ya que en estudios posteriores se ha podido comprobar que estos fármacos además de estas funciones han demostrado una reducción del riesgo cardiovascular en los pacientes con DM2. Esta reducción del riesgo cardiovascular es algo muy relevante ya que se traduce en una reducción de la morbilidad asociada a la enfermedad.

Sin embargo, el principal inconveniente que presenta el GLP-1 nativo es que es susceptible a la degradación por la enzima DPP-4 (dipeptidil-peptidasa 4) de manera fisiológica. La enzima DPP4 inactiva las hormonas peptídicas incretinas degradándolas. Esto se traduce en una vida media de las moléculas de GLP-1 corta, de 2 minutos aproximadamente, lo que lo hace inadecuado para la aplicación en el tratamiento clínico (15). En consecuencia, se han desarrollado arGLP-1 con una vida media más prolongada y resistentes a la enzima DPP-4. Todo ello mediante la modificación cuidadosa de secuencias peptídicas o estructuras secundarias para su aplicación terapéutica. Actualmente, las principales estrategias para prolongar la vida media del GLP-1 incluyen métodos como la pegilación, lipidación, glicosilación y fusión proteica. Estas técnicas son estrategias de ingeniería molecular utilizadas para modificar proteínas terapéuticas y mejorar sus propiedades farmacológicas, especialmente para aumentar su estabilidad y duración en el organismo. Más recientemente, se ha producido la introducción de los agonistas duales de incretinas que actúan sobre

los receptores de GLP-1 y GIP. Estos fármacos combinan la acción del GLP-1 y del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), potenciando de forma sinérgica la secreción de insulina dependiente de glucosa, la reducción del apetito y el control del peso corporal. Esta nueva estrategia terapéutica ha demostrado mejoras significativas no solo en el control glucémico, sino también en parámetros metabólicos y cardiovasculares. Este enfoque innovador ofrece perspectivas prometedoras para mejorar la eficacia de las terapias basadas en GLP-1.

Los arGLP-1 con los que contamos actualmente comercializados en España y con indicación en ficha técnica para DM2 son: la liraglutida, la dulaglutida, la semaglutida y la tirzepatida, este último se trata de un agonista dual. Que ahora dispongamos en el mercado de estas moléculas ha sido un proceso evolutivo en el que se ha ido buscando la eficacia, estabilidad y comodidad en la administración para el paciente. Esto ha dejado atrás numerosas moléculas que en años anteriores también llegaron a estar comercializadas.

Desde el año 2005 con la aprobación por la FDA (*Food and Drug Administration*) del primer arGLP-1, estos fármacos junto con los más recientes agonistas duales GLP-1/GIP se han consolidado como terapias de gran relevancia en el manejo de la DM2 y la obesidad y se han posicionado en las primeras líneas de tratamiento en las diferentes guías clínicas terapéuticas con evidencia científica. Pero, no hay que olvidar que, al tratarse de fármacos relativamente nuevos, la farmacovigilancia desempeña un papel fundamental. A pesar de que los ensayos clínicos han establecido perfiles de seguridad y eficacia, la experiencia poscomercialización es indispensable para identificar efectos adversos, interacciones medicamentosas o riesgos asociados con el uso fuera de indicación. Una vez comercializados los fármacos, entran en funcionamiento los sistemas de farmacovigilancia, que constituyen una herramienta esencial para la detección, evaluación y prevención de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM).

Estos centros de farmacovigilancia disponen de bases de datos, cuya información ha sido recopilada a través de las notificaciones de RAM realizadas por profesionales sanitarios o pacientes. Estos centros de farmacovigilancia permiten identificar señales de seguridad en condiciones reales de uso, complementando la información obtenida en los ensayos clínicos. Entre las principales bases de datos destacan VigiBase (16) gestionada por la OMS, FAERS (17) (*Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System*), administrada por la FDA y EudraVigilance (18) que pertenece al organismo de la EMA (*European Medicine Agency*). La VigiBase es la mayor base de farmacovigilancia del mundo, con una cobertura global que incluye a más de 130 países e incluye informes enviados por centros nacionales de farmacovigilancia, pero su acceso es limitado.

El seguimiento de un fármaco y de su óptima utilización requiere una valoración crítica de la evidencia disponible. Alcanzar un equilibrio entre la eficacia de estos nuevos tratamientos, su perfil de seguridad, el coste-efectividad y correcta indicación atendiendo al perfil individual de cada paciente constituye un desafío clínico actual. La búsqueda de este equilibrio da importancia a la necesidad de realizar un seguimiento a los efectos adversos que puedan ir surgiendo.

UNIVERSITAS
Miguel Hernández

Objetivos

El objetivo general de este trabajo es analizar el perfil de seguridad de los arGLP-1 comercializados en España para el tratamiento de la DM2, con especial atención a la evaluación del riesgo de aparición de reacciones adversas notificadas en la práctica clínica y registradas en bases de datos de farmacovigilancia y ficha técnica de los medicamentos.

En cuanto a los objetivos específicos se pretende:

- Resaltar los beneficios terapéuticos de los arGLP-1 en la prevención de las principales complicaciones a largo plazo de la DM2, más allá de un buen control glucémico.
- Identificar los efectos adversos asociados al uso de los arGLP-1 según ficha técnica.
- Resaltar la importancia de los estudios poscomercialización de los arGLP-1.
- Analizar las diferentes señales notificadas de reacciones adversas en estudios de farmacovigilancia publicados en el último año.
- Comparar el perfil de seguridad de los distintos arGLP-1 comercializados en España y cotejarlo con las nuevas señales notificadas procedentes de los estudios de farmacovigilancia revisados.
- Sintetizar la relación beneficio-riesgo de estos fármacos a partir de la evidencia de las fuentes científicas consultadas.

Metodología

El trabajo se diseñó como una revisión bibliográfica narrativa estructurada, orientada a recopilar y analizar la evidencia científica disponible sobre la seguridad de los arGLP-1. Se siguieron principios PRISMA 2020 (19) para estructurar la búsqueda y selección.

La revisión se centró específicamente en estudios de farmacovigilancia publicados durante el último año, con el objetivo de identificar y evaluar reacciones adversas asociadas a estos fármacos en condiciones de práctica clínica real y que todavía no se encuentran descritas en ficha técnica. Se incluyeron principalmente estudios basados en bases de datos de notificación espontánea de RAM, como FAERS y VigiBase, en las que se analizaron medidas de desproporcionalidad tales como la *Reporting Odds Ratio* (ROR) o *adjusted Reporting Odds Ratio* (aROR).

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo empleando tres bases de datos biomédicas y farmacológicas: PubMed (20), Embase (21) y CIMA (22). En PubMed y Embase se utilizaron términos MeSH y Emtree respectivamente. En CIMA se realizó una búsqueda libre del principio activo del fármaco de interés y se consultó la sección de indicaciones y reacciones adversas de la ficha técnica.

La búsqueda bibliográfica se diseñó siguiendo la pregunta PICO (23) para garantizar que los estudios seleccionados respondieran de manera específica al objetivo de la revisión:

- **P** (*Population*/Población): Adultos con Diabetes Mellitus tipo 2.
- **I** (*Intervention*/Intervención): Tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1.
- **C** (*Comparison*/Comparación): No se estableció comparación.
- **O** (*Outcome*/Resultado): Reacciones adversas.

En la base de datos PubMed se llegó inicialmente a un total de 17 artículos con la ecuación de búsqueda inicial. Se aplicaron los términos Mesh que limitan la búsqueda a los registros indexados en MEDLINE (24), base de datos

bibliográfica de ciencias de la salud. Para limitar los resultados a estudios recientes y relevantes se aplicaron los siguientes filtros a la búsqueda inicial: año de publicación (últimos doce meses: fecha fin 16 de Marzo del 2026), estudios en humanos y población adulta mayores de 19 años, quedando así la ecuación de búsqueda definitiva: (*"diabetes mellitus, type 2"*[MeSH Terms] AND *"Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists"*[MeSH Terms] AND *"Adverse Drug Reaction Reporting Systems"*[MeSH Terms]) AND ((y_1[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (alladult[Filter])).

Finalmente, tras esta ecuación de búsqueda en MEDLINE, se obtuvieron un total de 10 artículos para analizar. Los artículos obtenidos fueron evaluados inicialmente por título y resumen, y posteriormente mediante lectura completa, en los casos que fue posible obtener el artículo completo. Se decidió excluir un artículo de la búsqueda debido a que su contenido presentaba información redundante, ya previamente recogida en los resultados de otro artículo similar. Solo de dos artículos no se pudo realizar la lectura completa, pero esto no condicionó incluir los artículos en el apartado de resultados. Se procedió a un análisis cualitativo y comparativo de las reacciones adversas en los diferentes estudios obtenidos tras la búsqueda realizada. Se empleó DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) (25) para facilitar la búsqueda en inglés de los términos Mesh en la base de datos de PubMed.

Para ampliar y contrastar la búsqueda de los artículos encontrados en MEDLINE se consultó la base de datos Embase. Se realizó la búsqueda a través del buscador que ofrece introducir la pregunta PICO planteada. Para garantizar la precisión en la obtención de los artículos deseados, los descriptores de la pregunta PICO se tradujeron a términos Emtree, el vocabulario controlado propio de Embase. En una búsqueda inicial se obtuvieron 433 artículos. Después se aplicaron los siguientes filtros para limitar la búsqueda:

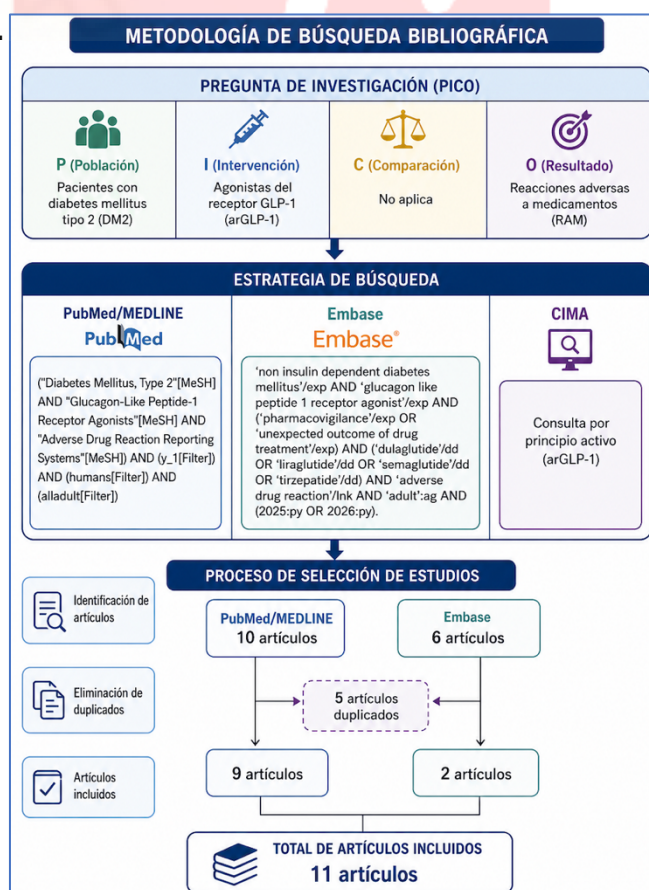
- Fármacos: dulaglutida, semaglutida, liraglutida y tirzepatida (arGLP-1 comercializados en España).
- Enfermedad: Diabetes no dependiente de insulina.

- Encabezados intercalados: Reacciones adversas medicamentosas y situaciones especiales de farmacovigilancia.
- Edad: Adulta (18-64 años).
- Año de publicación: 2025 y 2026.

Con ello se obtuvieron un total de 6 artículos, quedando así la ecuación de búsqueda final definida: *'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp AND 'glucagon like peptide receptor agonist'/exp AND ('pharmacovigilance'/exp OR 'unexpected outcome of drug treatment'/exp) AND ('dulaglutide'/dd OR 'liraglutide'/dd OR 'semaglutide'/dd OR 'tirzepatide'/dd) AND 'non insulin dependent diabetes mellitus'/dm AND ('adverse drug reaction'/lnk OR 'special situation for pharmacovigilance'/lnk) AND 'adult':ag AND (2025:py OR 2026:py)*. De los 6 artículos encontrados tras la búsqueda, 2 no se habían presentado en la búsqueda anterior en MEDLINE y, por tanto, se incluyeron para elaborar los resultados.

Tras la aplicación de todos los criterios de selección anteriormente descritos, se obtuvieron un total de 11 artículos para analizar en la sección de resultados. **Ver figura 1.**

- **Figura 1.**



Resultados

En primer lugar, se analizaron las RAM y las indicaciones para el tratamiento de la DM2 descritas en las fichas técnicas de los arGLP-1 actualmente comercializados en España, incluyendo liraglutida, dulaglutida y semaglutida (Ver **Tabla 1**). De forma complementaria, se recogieron en una tabla independiente las reacciones adversas asociadas al principio activo tirzepatida, dado que se trata de un agonista dual y no de un agonista puro del receptor de GLP-1 (Ver **Tabla 2**).

El acceso a la ficha técnica de los distintos fármacos para obtener la información sobre las reacciones adversas se obtuvo del Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) (26). Posteriormente, se compararon las reacciones adversas descritas en la ficha técnica con los datos obtenidos de los estudios de farmacovigilancia incluidos en la revisión, siguiendo la metodología previamente establecida.

Las fichas técnicas de los medicamentos están dirigidas a profesionales sanitarios y son un requisito indispensable para que un medicamento pueda comercializarse después de su aprobación. Recopilan información detallada sobre la composición, indicación, dosis, contraindicaciones, efectos adversos, interacciones farmacológicas y conservación del medicamento aprobado. Las fichas técnicas se actualizan cuando aparecen nuevos datos de seguridad y eficacia. Gracias a la farmacovigilancia las indicaciones y reacciones adversas pueden actualizarse incluso años después de la comercialización del medicamento.

La **liraglutida** en dosis de 0,6-1,8 mg/día por vía subcutánea, está indicada en el tratamiento de adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años de edad con DM2, que no han sido controlados adecuadamente, como complemento de la dieta y el ejercicio:

- En monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones
- Añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes

Para establecer el perfil de seguridad de liraglutida y las RAM, se llevaron a cabo cinco ensayos clínicos de gran tamaño a largo plazo de fase 3a. En estos estudios, más de 2.500 pacientes adultos recibieron tratamiento con liraglutida, ya sea en monoterapia o en combinación con metformina, una sulfonilurea (con o sin metformina) o metformina más rosiglitazona. También se consideró el estudio LEADER (27) (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*), un ensayo a largo plazo de resultado cardiovascular, y notificaciones espontáneas poscomercialización.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron los trastornos gastrointestinales: náuseas y diarrea fueron muy frecuentes, mientras que vómitos, estreñimiento, dolor abdominal y dispepsia fueron frecuentes. Al inicio de la terapia, estas reacciones adversas gastrointestinales pueden aparecer con mayor frecuencia. Estas reacciones suelen disminuir una vez transcurridos algunos días o semanas de tratamiento continuado. También fueron frecuentes cefalea y nasofaringitis. Además, resultó ser frecuente la hipoglucemia, y muy frecuente si se utiliza liraglutida en combinación con una sulfonilurea. La hipoglucemia grave se observó principalmente cuando se combinaba con una sulfonilurea (hipoglucemiante oral que estimula la secreción de insulina por las células beta del páncreas).

En la **Tabla 1** se enumeran las reacciones adversas para liraglutida. Las frecuencias de todos los acontecimientos se calcularon en base a su incidencia en ensayos clínicos de fase 3a.

La **dulaglutida**, en dosis de 0,75 mg a 1,5 mg administrada una vez por semana por vía subcutánea, está indicada en DM2 para el tratamiento de pacientes a partir de 10 años de edad. Su uso puede ser:

- En monoterapia, cuando la metformina no se considera adecuada debido a intolerancia o contraindicaciones.
- En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Para evaluar el perfil de seguridad, en los ensayos de fase 2 y fase 3 realizados para el registro inicial de dulaglutida en dosis de 0,75 mg y 1,5 mg, un

total de 4.006 pacientes recibieron tratamiento con dulaglutida, ya sea en monoterapia o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de carácter transitorio. Los resultados del estudio REWIND (*Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes*), de resultados cardiovasculares a largo plazo, que incluyó a 4.949 pacientes aleatorizados a dulaglutida con un seguimiento mediano de 5,4 años, fueron consistentes con estos hallazgos (28).

Las RAM de la **Tabla 1** para dulaglutida han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los ensayos clínicos fase 2 y fase 3, del estudio de resultados cardiovasculares a largo plazo y en notificaciones poscomercialización.

La **semaglutida**, en dosis de 0,25 a 2 mg semanales vía subcutánea o de 1,5 a 50 mg diarios vía oral, está indicada para el tratamiento de adultos con DM2 que no han alcanzado un control adecuado de la glucemia, como complemento de dieta y ejercicio. La semaglutida puede administrarse:

- En monoterapia, cuando la metformina no se considera adecuada debido a intolerancia o contraindicaciones.
- En combinación con otros medicamentos antidiabéticos como terapia añadida, para mejorar el control glucémico.

Para evaluar el perfil de seguridad de semaglutida en su administración **subcutánea (sc)**, se incluyeron 4 792 pacientes en ocho ensayos clínicos de fase 3a, con dosis de hasta 1 mg. Estos ensayos forman parte del programa clínico SUSTAIN (*Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes*), diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de semaglutida en pacientes con DM2. Los estudios evaluaron semaglutida como monoterapia o en combinación con otros fármacos antidiabéticos, mientras que SUSTAIN-6 se centró en los resultados cardiovasculares (29).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante estos ensayos fueron trastornos gastrointestinales, principalmente náuseas (muy frecuentes), diarrea (muy frecuente) y vómitos (frecuentes). En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración, coincidiendo con los perfiles de seguridad observados en otros arGLP-1.

En la **Tabla 1** se enumeran las reacciones adversas asociadas a semaglutida vía subcutánea identificadas en todos los ensayos de fase 3 (incluido el ensayo de resultados cardiovasculares a largo plazo) e informes poscomercialización en pacientes con DM2. Las frecuencias de las reacciones adversas (excepto las complicaciones de la retinopatía diabética) se basan en el conjunto de ensayos de fase 3a.

Para evaluar el perfil de seguridad de **semaglutida oral (vo)**, se incluyeron 5 707 pacientes en diez ensayos clínicos de fase 3a, con semaglutida oral administrada sola o en combinación con otros hipoglucemiantes. La duración del tratamiento osciló entre 26 y 78 semanas.

Estos ensayos forman parte del programa clínico PIONEER (*Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment*), diseñado para estudiar la eficacia y seguridad de semaglutida oral en distintos escenarios clínicos de la DM2, como monoterapia, añadido a otros fármacos orales, comparación con otros arGLP-1, entre otros. Dentro de estos ensayos clínicos, el PIONEER-6 (30) fue el encargado de valorar la seguridad cardiovascular en semaglutida oral. Se demostró que el perfil de riesgo cardiovascular de la semaglutida oral no fue inferior al del placebo.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante estos ensayos en este último caso de semaglutida oral fueron: trastornos gastrointestinales, principalmente náuseas (muy frecuentes), diarrea (muy frecuentes) y vómitos (frecuentes). En general, estas reacciones fueron leves o moderadas y de corta duración, coherentes con el perfil de seguridad observado en otros estudios con arGLP-1.

En la **Tabla 1** se enumeran las reacciones adversas identificadas en los ensayos de fase 3 y en los informes poscomercialización en pacientes con DM2. Las frecuencias de las reacciones adversas (excepto las complicaciones de la retinopatía diabética y disestesia se basan en el conjunto de ensayos de fase 3a).

En la **Tabla 1** se presentan de forma comparativa las reacciones adversas descritas en las fichas técnicas, obtenidas del CIMA, para liraglutida, dulaglutida y semaglutida vía oral y de administración subcutánea, en dosis de indicación para DM2. Las reacciones adversas figuran en la lista según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen del siguiente modo: **muy frecuentes** ($\geq 1/10$); **frecuentes** ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); **poco frecuentes** ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); **raras** ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

- **Tabla 1:** Tabla comparativa de RAM recogidas según ficha técnica de: liraglutida, dulaglutida y semaglutida.

Clasificación por órganos y sistemas	LIRAGLUTIDA	DULAGLUTIDA	SEMAGLUTIDA sc SEMAGLUTIDA vo
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis Bronquitis	NO DESCRITOS EN FICHA TÉCNICA	NO DESCRITOS EN FICHA TÉCNICA
Trastornos del sistema Inmunológico	Reacción anafiláctica	Hipersensibilidad Reacción anafiláctica ^a	Hipersensibilidad Erupción, Urticaria Reacción anafiláctica Ídem sc
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia Anorexia Disminución del apetito Deshidratación	Hipoglucemia (cuando se usa en combinación) Hipoglucemia (cuando se usa monoterapia) Deshidratación	Hipoglucemia (en combinación con insulina o sulfonilurea) Hipoglucemia (en combinación con otros antidiabéticos orales) Apetito disminuido Ídem sc
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo Disgeusia	NO DESCRITOS EN FICHA TECNICA	Mareo, Cefalea Disgeusia Disestesia Ídem sc: Cambio frecuencia: Disestesia

Trastornos oculares	NO DESCRITOS EN FICHA TÉCNICA	NO DESCRITOS EN FICHA TÉCNICA	Complicaciones de la retinopatía diabética Neuropatía óptica isquémica anterior (NOIANA) Ídem sc
Trastornos cardíacos	Aumento de la frecuencia cardíaca	NO DESCRITOS EN FICHA TÉCNICA	Aumento de la frecuencia cardíaca Ídem sc
Trastornos Gastrointestinales	Náuseas Diarrea Vómitos Dispepsia Dolor abdominal superior Estreñimiento Gastritis Flatulencia Distensión abdominal Enfermedad reflujo gastroesofágico Malestar abdominal Dolor de muelas Retraso del vaciamiento gástrico Obstrucción intestinal Pancreatitis (incluida necrosante)	Náuseas Diarrea Vómitos Dolor abdominal Disminución del apetito Dispepsia Estreñimiento Flatulencia Distensión abdominal Enfermedad por reflujo gastroesofágico Eructos Pancreatitis aguda Retraso en el vaciado gástrico Obstrucción intestinal no mecánica	Náuseas Diarrea Vómitos Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad del reflujo gastroesofágico Eructos Flatulencia Pancreatitis aguda Vaciamiento gástrico retardado Obstrucción intestinal ^a Ídem sc, cambio frecuencia: Eructos Pancreatitis aguda
Trastornos hepatobiliares	Colelitiasis Colecistitis	Colelitiasis Colecistitis	Colelitiasis Colecistitis
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Sarpullido Urticaria, Prurito Amiloidosis cutánea	Angioedema ^a	Angioedema ^a NO PRESENTA VO
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal Fallo renal agudo	NO DESCRITOS EN FICHA TÉCNICA	NO DESCRITOS EN FICHA TÉCNICA
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Reacciones en el lugar de la inyección Malestar	Fatiga Reacciones en el lugar de la inyección leve-moderado	Fatiga Reacciones en el lugar de inyección Fatiga
Exploraciones complementarias	Aumento de lipasa Aumento de amilasa	Taquicardia sinusal Bloqueo auriculoventricular de primer grado	Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa Peso disminuido Ídem sc, varía frecuencia: Peso disminuido

^a Procedente de notificación poscomercialización

La **tirzepatida** en dosis de 2,5 mg a 15 mg semanales vía subcutánea, está indicado para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años de edad con DM2 no suficientemente controlada asociada a dieta y ejercicio:

- En monoterapia cuando metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones.
- Añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Para establecer el perfil de seguridad en tirzepatida se llevaron a cabo 13 estudios fase 3 completados. 8522 pacientes adultos fueron expuestos a tirzepatida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. En el programa SURPASS, los estudios tuvieron como objetivo principal determinar la capacidad de tirzepatida para mejorar el control glucémico (reducción de HbA1c) en comparación con placebo o tratamientos activos como insulina o arGLP-1. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron trastornos gastrointestinales y en su mayoría de gravedad leve o moderada. La incidencia de náuseas, diarrea y vómitos fue mayor durante el aumento de la dosis y disminuyó con el tiempo.

En la **Tabla 2** se enumeran las reacciones adversas identificadas para tirzepatida en los ensayos de fase 3 y en los informes poscomercialización en pacientes con DM2. Las reacciones adversas figuran en la lista según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen del siguiente modo: **muy frecuentes** ($\geq 1/10$); **frecuentes** ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); **poco frecuentes** ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); **raras** ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente frecuencia.

- **Tabla 2:** Tabla de RAM de tirzepatida recogidas según ficha técnica.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones de hipersensibilidad		Reacción anafiláctica ^a , Angioedema ^a
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia cuando se usa con sulfonilurea o insulina	Hipoglucemia cuando se usa con metformina y SGLT2i, Disminución del apetito	Hipoglucemia cuando se usa con metformina, Disminución del peso	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos	Disgeusia, Disestesia	
Trastornos vasculares		Hipotensión		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, Diarrea, Vómitos, Dolor abdominal, Estreñimiento	Dispepsia, Distensión abdominal, Eructos, Flatulencia, Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Colelitiasis, Colecistitis, Pancreatitis aguda, Retraso en el vaciado gástrico	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Pérdida de cabello		
Trastornos generales y alteraciones en la zona de administración		Fatiga, Reacciones en la zona de inyección	Dolor en la zona de inyección	
Exploraciones complementarias		Aumento de la frecuencia cardíaca, Aumento de la lipasa, Aumento de la amilasa, Aumento de la calcitonina en sangre		

^a Procedente de notificación poscomercialización

En segundo lugar, se complementó y contrastó esta información con los resultados obtenidos en los 11 artículos revisados. Dichos trabajos permitieron ampliar la información disponible sobre la seguridad de los distintos arGLP-1 comercializados en España. En su mayoría, se basan en el análisis de bases de datos de farmacovigilancia como FAERS y VigiBase (Ver **Tabla 3**).

Para que una notificación de una RAM pueda incluirse posteriormente en la ficha técnica de un medicamento aprobado y comercializado, debe contar con

evidencia robusta y demostración de causalidad. En este punto los sistemas de farmacovigilancia como VigiBase o FAERS juegan un papel importante en la notificación, especialmente si hay: una elevada frecuencia de casos, eventos graves o inesperados y señales consistentes. Posteriormente, las autoridades reguladoras estudiarán si la relación causal es plausible.

A continuación, se presentan y analizan individualmente los resultados de cada estudio revisado:

En el ámbito neuropsiquiátrico, el estudio de Nishida et al. (2025) (31) analizó las RAM psiquiátricas asociadas a los arGLP-1 (dulaglutida, semaglutida y liraglutida), utilizando datos procedentes de la base de farmacovigilancia internacional VigiBase contenidos hasta el 1 de diciembre del 2024. Para cada arGLP-1 se comparó la proporción de notificaciones de eventos psiquiátricos frente a la observada con el resto de medicamentos de la base de datos. Los valores de las aROR fueron ajustados para edad, sexo y región geográfica. Identificaron señales de desproporcionalidad para eventos adversos psiquiátricos y psicológicos asociados a los arGLP-1, incluyendo ansiedad (aROR: 1,26; IC 95%: 1,18–1,35), trastorno del ánimo depresivo (TAD) (aROR: 1,70; IC 95%: 1,57–1,84) y conducta suicida (aROR: 1,45; IC 95%: 1,29–1,63) asociado a semaglutida. También se observaron notificaciones para los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) para los tres arGLP-1 incluidos en el estudio, con una aROR para la dulaglutida de 4,45 (IC 95%: 4,06–4,87), para la liraglutida de 4,17 (IC 95%: 3,83–4,54) y para la semaglutida de 6,80 (IC 95%: 6,26–7,38). Tuvo una mayor asociación en las notificaciones la dulaglutida para demencia y amnesia (aROR: 1.12, 95%CI: 1.01–1.25) (Ver anexo 1).

En relación con los eventos dermatológicos, Daniel et al. (2025) (32) analizaron las reacciones cutáneas asociadas al uso de arGLP-1. El estudio se basó en una revisión retrospectiva de notificaciones del sistema FAERS e incluyó semaglutida, dulaglutida, liraglutida, tirzepatida, lixisenatida y exenatida. Los resultados mostraron que las cinco reacciones cutáneas más frecuentes fueron: eccema, prurito, erupciones medicamentosas, hiperhidrosis y alopecia. Todas ellas ya incluidas en ficha técnica de alguno de los fármacos, con excepción de

la hiperhidrosis y la alopecia, únicamente incluida esta última en la de tirzepatida. En cuanto a la gravedad, los eventos cutáneos potencialmente mortales notificados representaron el 2,17 % del total, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre los distintos fármacos. Todo ello fue valorado considerando un valor de significación estadística $p < 0,05$.

Además, se identificaron diferencias según la indicación de uso: los arGLP-1 utilizados en DM2 se asociaron con tasas significativamente más altas de alopecia e hiperhidrosis. En conjunto, los resultados describieron patrones comparativos entre los distintos agonistas, lo que sugiere una variabilidad en la tolerabilidad cutánea según el principio activo y la indicación terapéutica (Ver anexo 2).

Respecto a eventos oftalmológicos, Murray et al. (2026) (33) y Cheng et al. (2026) (34) coinciden en la identificación de señales de riesgo ocular en pacientes con DM2, detectando alteraciones visuales y trastornos oculares emergentes en los sistemas FAERS y VigiBase. No obstante, resulta difícil identificar las reacciones adversas asociadas a trastornos oftalmológicos, ya que la retinopatía diabética es una complicación frecuente que muchos pacientes con DM2 ya presentan al inicio, con el diagnóstico de la enfermedad y su evolución puede ser debida al curso de la propia enfermedad.

Murray et al. (2026) hizo uso del FAERS para la obtención de los datos en su estudio. Los datos se recopilaron entre el 1 de enero de 2017 y el 25 de septiembre de 2025 para todos los fármacos incluidos en el estudio, excepto tirzepatida, para el cual los datos se recopilaron entre el 1 de enero de 2022 y el 25 de septiembre de 2025 debido a su disponibilidad en el mercado. De los arGLP-1 existentes, se seleccionaron semaglutida, tirzepatida y liraglutida para el estudio. Se comparó cada arGLP-1 con el resto y con el control de metformina en caso de los pacientes con DM2. Aunque la significancia estadística puede determinarse cuando los valores de ROR son >1 , se decidió considerar significativos los valores de ROR >4 y los valores del IC >1 en este estudio, para asegurar un enfoque más fuerte en las señales.

Los arGLP-1 mostraron una mayor notificación de determinados eventos oftalmológicos en pacientes con DM2. En el caso de la semaglutida, se observó un aumento en los casos de neuropatía isquémica óptica (NOIA) (ROR: 12,269 [0,915-1,967]), cataratas (ROR: 31,879 [2,463-4,461]) y retinopatía (ROR: 5,185 [0,556-2,736]). La tirzepatida se asoció con un incremento en la notificación de neuropatía isquémica óptica (ROR: 4,619 [0,726-2,335]) y degeneración macular (ROR: 15,579 [0,554-4,938]). Por su parte, la liraglutida mostró un aumento en los casos de catarata (ROR: 53,866 [2,945-5,028]), retinopatía diabética (ROR: 18,162 [1,753-4,045]) y degeneración macular (ROR: 26,261 [1,076-5,460]) (Ver anexo 3).

Estos resultados sugirieron la posibilidad de un mayor número de eventos oculares con estos fármacos y en comparación con otros tratamientos como la metformina para la DM2.

Cheng et al. (2026) publicaron un estudio que tuvo como objetivo evaluar sistemáticamente las señales de toxicidad ocular asociadas con los arGLP-1 mediante las notificaciones en FAERS (desde enero 2005 hasta el primer trimestre del 2025) y Vigibase (desde enero de 1987 hasta el primer trimestre de 2025). Los arGLP-1 incluidos fueron exenatida, liraglutida, dulaglutida, semaglutida y lixisenatida.

La semaglutida demostró señales de asociación más fuertes, especialmente en relación con la NOIA, con un ROR de 40,18 (IC 95%: 2,06) en Vigibase y de 31,46 (IC 95%: 4,84) en FAERS, registrándose 2.878 casos en Vigibase y 2.047 en FAERS. Por otra parte, la dulaglutida se asoció con mayores tasas de deterioro visual y retinopatía diabética (Ver anexo 4).

En conjunto, estos hallazgos refuerzan la necesidad de vigilancia oftalmológica en el seguimiento clínico de estos pacientes en tratamiento con arGLP-1 ya que muchas de estos eventos no se encuentran recogidos en ficha técnica.

En el área de la función sexual masculina, Pourabhari-Langroudi et al. (2025) (35) evaluaron la posible asociación entre los arGLP-1 (tirzepatida, semaglutida, dulaglutida, exenatida, lixisenatida y liraglutida) y la disfunción sexual masculina utilizando datos del sistema FAERS entre 2003 y 2024. Cabe mencionar que se notificaron principalmente en pacientes de 40 a 60 años. Aunque se observó una significancia estadística elevada (χ^2 , $p < 0,0001$), las medidas de desproporcionalidad fueron consistentemente bajas (ROR = 0,41; IC 95%: 0,36–0,48), lo que indica que estos eventos adversos no se notificaron con mayor frecuencia de la esperada en comparación con otros fármacos. En conjunto, los resultados sugieren una asociación débil, por lo que el riesgo global para los pacientes es bajo, aunque se recomienda mantener la vigilancia dado el creciente uso de estos medicamentos.

En relación con el sistema nervioso y, en particular, con la posible aparición de encefalopatía de Wernicke (EW) asociada al uso de arGLP-1, Lev et al. (2026) (36) identificaron señales procedentes de notificaciones de farmacovigilancia que apuntan a esta posible asociación. Los autores plantean como mecanismo plausible la pérdida de peso rápida y las alteraciones nutricionales secundarias, especialmente déficits vitamínicos, aunque la evidencia disponible sigue siendo limitada y basada principalmente en notificaciones de casos. En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo evaluar si el tratamiento con arGLP-1 (dulaglutida, exenatida, liraglutida, semaglutida, lixisenatida y tirzepatida) se asocia con la aparición de encefalopatía de Wernicke. La Encefalopatía de Wernicke es un trastorno neurológico agudo causado por un déficit vitamínico de tiamina (vitamina B1). Este cuadro se considera una urgencia médica porque puede evolucionar a un daño cerebral permanente si no se trata a tiempo.

El estudio se realizó recopilando datos del FAERS (del 1 de julio de 2014 al 30 de septiembre de 2024). Se identificaron 13 casos de EW procedentes de FAERS asociados a arGLP-1. La mayoría de casos se asociaron con semaglutida y tirzepatida. El análisis de desproporcionalidad mostró un aumento en las notificaciones de EW con los arGLP-1 en comparación con otros medicamentos como, por ejemplo, metformina, inhibidores SGLT2 y DPP-4

(ROR = 2,35 [IC 95%, 1,38–4,01]). Además, la mayoría de los pacientes presentaron manifestaciones gastrointestinales como pérdida de peso, vómitos, pérdida de apetito o malnutrición, lo que refuerza el mecanismo plausible del desarrollo de la EW (Ver anexo 5).

Los eventos musculoesqueléticos también fueron relevantes. Xiao et al. (2025) (37), a partir de la base de datos de FAERS entre 2004 y 2022, identificaron que los arGLP-1 estudiados (exenatida, liraglutida, albiglutide, lixisenatida, dulaglutida y semaglutida) se asociaban con una menor notificación de efectos adversos relacionados con fracturas después de ajustar por edad, sexo, uso combinado de medicamentos para osteoporosis, glucocorticoides y estrógenos (aROR = 0,45 (0,40–0,50)) que otros fármacos hipoglucemiantes. La semaglutida se asoció con el aROR para cualquier fractura [aROR = 0.11 (0.04–0.23)], seguida por liraglutida [aROR = 0.43 (0.34–0.54)] y dulaglutida [aROR = 0.48 (0.39–0.59)]. Los resultados para fracturas osteoporóticas y fracturas de cadera no mostraron diferencias significativas. Todo esto sugiere un posible efecto protector de los arGLP-1 frente a las fracturas que habría que demostrar (Ver anexo 6).

Ohyama et al. (2026) (38) también respaldan este posible efecto protector de los arGLP-1 frente al riesgo de fractura en pacientes con DM2. A partir del análisis de datos del sistema FAERS entre 2013 y 2019, los autores identificaron una asociación inversa entre el uso de dulaglutida, exenatida y liraglutida y la incidencia de fracturas. Este efecto se mantuvo incluso en pacientes tratados concomitantemente con pioglitazona, un fármaco hipoglucemiante conocido por aumentar el riesgo de fractura.

Gu et al. (2026) (39) analizaron los eventos adversos asociados a tirzepatida, el primer agonista dual de los receptores de polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y GLP-1, utilizando datos procedentes de FAERS del 2022 a 2025. Los resultados evidenciaron nuevos riesgos asociados con tirzepatida. Las notificaciones de nuevas reacciones adversas (no especificadas en la ficha técnica de tirzepatida) incluyeron: alteraciones del aparato reproductor femenino, como hemorragia

posmenopáusica (ROR: 9,92) o alteraciones menstruales (ROR: 2,85); alteraciones cutáneas, como sensibilización cutánea (ROR: 9,43); trastornos psiquiátricos, como anorexia nerviosa (ROR: 10,31) o trastorno del sueño (ROR: 4,0); alteraciones en el sistema nervioso, como la encefalopatía de Wernicke (ROR: 6,7); alteraciones en el sistema musculoesquelético, como la atrofia muscular (ROR: 3,0) o masa cervical (ROR: 3,5) y alteraciones el sistema linfático y hemático como dolor en ganglios linfáticos (ROR: 6,28) (Ver anexo 7).

Khan et al. (2025) (40) evaluaron los efectos secundarios otorrinolaringológicos asociados a los arGLP-1. A partir de la base de datos FAERS para eventos relacionados con: semaglutida, exenatida, liraglutida, dulaglutida y tirzepatida. Los datos se extrajeron únicamente para el primer año completo después de que cada fármaco fuera aprobado y lanzado al público, hasta el año 2023, esto abarcó el periodo del 2006 al 2023. Los arGLP-1 se asociaron con diversas notificaciones de reacciones adversas que se agruparon en cuatro categorías según el sitio anatómico: cavidad nasal/senos paranasales; orofaringe/laringe; otológicos; y otros. En la orofaringe/laringe la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) se asoció significativamente con todos los fármacos del estudio arGLP-1, siendo la semaglutida la que presentó un valor de ROR más elevado (ROR=6.39, IC95% (5.75–7.11)). La disfonía mostró valores ROR significativas en todos los fármacos excepto la tirzepatida. La sequedad bucal presentó señales ROR significativas en exenatida (1,26), liraglutida (1,80) y semaglutida (3,21). La disgeusia presentó ROR significativos en exenatida (ROR 4,02), liraglutida (ROR 3,88), semaglutida (ROR 3,67) y dulaglutida (1,43). Para la categoría de cavidad nasal/senos paranasales, se encontró que la semaglutida tenía ROR significativos para anosmia (ROR 2,72) y rinorrea (1,32). La categoría otológica tuvo el menor número de notificaciones de eventos adversos asociados. Dentro de este grupo, el tinnitus mostró ROR significativos con liraglutida (ROR 2,79) y con semaglutida (1,43). El vértigo mostró una única señal significativa correspondiente al ROR de semaglutida (1,97). Dentro de los RAM restantes clasificados como “otros” la parálisis de Bell presentó ROR significativos tanto para liraglutida (ROR 2,81) como para semaglutida (ROR 2,56), mientras que el carcinoma medular de tiroides (CMT) y el carcinoma

papilar de tiroides (CPT) tuvieron ROR significativos para todos los fármacos, excepto la tirzepatida (Ver anexo 8).

Li Z et al. (2026) (41) plantearon como objetivo identificar los eventos adversos asociados al uso de los diferentes arGLP-1 (exenatida, liraglutida, belarutid, losanatida y exenatida), con especial atención al riesgo de tumores, así como analizar cómo dicho riesgo podría variar entre distintas subpoblaciones de pacientes en función del sexo, la edad y el peso corporal. Para ello se analizaron datos procedentes de FAERS desde el primer trimestre de 2005 hasta el cuarto trimestre de 2023. En relación con las notificaciones de eventos adversos tumorales, el análisis de farmacovigilancia no mostró una señal de aumento de riesgo asociada a los arGLP-1, observándose una ROR de 0,5 (IC 95%=0,49-0,51). Este resultado indicó una menor frecuencia de notificación de neoplasias en comparación con el conjunto de la base de datos, sin evidenciar una señal positiva de asociación. Sin embargo, se pudo observar que las notificaciones de tumores asociadas al uso de los arGLP-1 variaba según la edad, el sexo y el peso, lo que sugirió que el riesgo de desarrollo de tumores difería en subpoblaciones específicas. Por ejemplo, el carcinoma pancreático se asociaba mayormente a varones, de entre 60 y 80 años. No obstante, estos hallazgos deben interpretarse con cautela debido a las limitaciones inherentes a los sistemas de notificación espontánea (Ver anexo 9).

- **Tabla 3:** Resumen de las notificaciones de RAM no incluidas en la ficha técnica tras la revisión de estudios de farmacovigilancia.

Clasificación por órganos y sistemas	LIRAGLUTIDA	DULAGLUTIDA	SEMAGLUTIDA	TIRZEPATIDA
Trastornos neuropsiquiátricos	TCA	TCA Demencia Amnesia	TCA TAD Ansiedad Conducta suicida	Anorexia nerviosa Alteraciones del sueño Fobia a la comida
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia Hiperhidrosis	Alopecia Hiperhidrosis	Alopecia Hiperhidrosis	Hiperhidrosis
Trastornos oculares	Catarata Retinopatía Degeneración macular	Retinopatía Deterioro visual	Cataratas	NOIA Degeneración macular

Trastornos de la función sexual masculina	Asociación débil			
Trastornos en el sistema nervioso central			EW	EW
Trastornos en el sistema musculoesquelético	Efecto protector para fracturas. En tirzepatida atrofia muscular y masa cervical.			
Trastornos otorrinolaringológicos	ERGE Disfonía Sequedad de boca Disgeusia Tinnitus Parálisis de Bell CMT CPT	ERGE Disfonía Disgeusia CMT CPT	ERGE Disfonía Sequedad de boca Disgeusia Anosmia Rinorrea Tinnitus Parálisis de Bell CMT CPT	ERGE
Trastornos del aparato reproductor femenino				Hemorragia postmenopáusica Alteraciones menstruales Polimenorrea Oligomenorrea
Trastornos sanguíneos y sistema linfático				Nódulos linfáticos dolorosos

Discusión

Este trabajo tuvo como objetivo analizar el perfil de seguridad de los arGLP-1 en el tratamiento de la DM2, prestando especial atención a las reacciones adversas notificadas en la práctica clínica y registradas en bases de datos de farmacovigilancia como FAERS y VigiBase. La comparación de estos hallazgos con la información recogida en las fichas técnicas de los distintos fármacos puso de manifiesto la importancia de mantener una vigilancia continua ante la posible aparición de nuevas reacciones adversas no descritas previamente. Estas reacciones adversas se notificaron principalmente a nivel neuropsiquiátrico, dermatológico, oftalmológico, neurológico, otorrinolaringológico, del aparato reproductor femenino y tumoral con valores de ROR significativos, lo que sugirió que las reacciones adversas descritas aparecieron desproporcionalmente más veces con los arGLP-1 en comparación con otros fármacos incluidos en las bases de datos de farmacovigilancia para DM2. Estos hallazgos resultan de especial relevancia clínica, ya que permiten identificar posibles riesgos en subgrupos de pacientes con antecedentes médicos relacionados con dichas áreas, favoreciendo así una valoración individualizada del tratamiento y una monitorización más estrecha del mismo.

Resulta de gran relevancia valorar las señales de farmacovigilancia vinculadas con el riesgo de CMT y CPT a nivel otorrinolaringológico, así como los trastornos hemorrágicos observados en mujeres. En este contexto, pacientes con DM2 y antecedentes tumorales o factores de riesgo asociados y en el caso de mujeres candidatas al tratamiento con arGLP-1 debería realizarse una evaluación individualizada. En pacientes con retinopatía diabética, una vez más, considerar la escalada en el tratamiento de la DM2 con otros fármacos. A veces esto resulta complejo, ya que la DM2 no es una enfermedad aislada, en muchas ocasiones se debe abordar dentro de un síndrome metabólico del que la obesidad forma parte. En estos pacientes los beneficios de pérdida de peso ponderal son muy evidentes y beneficiosos con los arGLP-1.

Aunque los arGLP-1 se han consolidado como una de las principales opciones terapéuticas en las guías de práctica clínica para el tratamiento de la

DM2, especialmente por sus beneficios glucémicos, cardiovasculares y sobre el peso corporal, la creciente aparición de notificaciones de posibles reacciones adversas en la práctica clínica pone de manifiesto la necesidad de no generalizar su uso de forma indiscriminada ni priorizar su instauración precoz en todos los pacientes. En este contexto, resulta fundamental considerar las características clínicas, los antecedentes personales y el perfil de riesgo de cada paciente antes de iniciar el tratamiento, con el fin de garantizar una adecuada relación beneficio-riesgo y una mayor seguridad terapéutica.

Los sistemas de farmacovigilancia, como FAERS y VigiBase, permiten detectar posibles señales de seguridad tras la comercialización de los medicamentos, incluyendo acontecimientos adversos poco frecuentes o no identificados previamente. Sin embargo, las notificaciones recogidas en estas bases de datos no siempre permiten establecer una relación causal definitiva entre el fármaco y la reacción adversa, debido a limitaciones como la infranotificación, la falta de información clínica completa o la presencia de factores de confusión. Por este motivo, muchas de estas señales requieren una evaluación adicional antes de ser incorporadas oficialmente a las fichas técnicas de los medicamentos. Todo esto, pone de manifiesto la importancia de la farmacovigilancia poscomercialización.

A pesar de las reacciones adversas descritas, los arGLP-1 continúan mostrando una relación beneficio-riesgo favorable en pacientes con DM2, especialmente por sus beneficios metabólicos y cardiovasculares avalados por ensayos clínicos robustos. No obstante, resulta fundamental realizar una monitorización adecuada de los pacientes y fomentar la notificación de sospechas de reacciones adversas.

En conjunto, la evidencia revisada sugiere que los arGLP-1 presentan un perfil de seguridad generalmente favorable, aunque determinados efectos adversos requieren vigilancia continua en la práctica clínica. Los estudios de farmacovigilancia constituyen una herramienta esencial para la detección de posibles señales de seguridad y para la evaluación continua de estos medicamentos tras su comercialización. En esta tarea de notificación de

reacciones adversas los farmacéuticos comunitarios juegan un papel imprescindible.

Cabe mencionar que este trabajo presenta algunas limitaciones metodológicas que deben considerarse al interpretar los resultados. En primer lugar, la revisión se restringió a estudios publicados en el último año para centrar el análisis en información reciente. En segundo lugar, la revisión se centró en estudios de farmacovigilancia observacionales y no incluyó ensayos clínicos controlados, por lo que los hallazgos reflejan la práctica clínica real, pero pueden tener menor control sobre factores de confusión.



Conclusiones

Este trabajo ha permitido analizar la seguridad de los ar GLP-1 en la DM2 mediante la revisión de las fichas técnicas y de estudios de farmacovigilancia relacionados con estos medicamentos. Los resultados obtenidos evidencian que estos fármacos, ampliamente posicionados en las guías terapéuticas para la DM2 debido a su eficacia clínica, su elevada prescripción y su relativamente reciente incorporación al mercado, requieren una vigilancia farmacológica continua y exhaustiva para garantizar un uso seguro en la práctica clínica.

En relación con la seguridad, las fichas técnicas revisadas muestran que los efectos adversos más frecuentes son de carácter gastrointestinal, principalmente náuseas, vómitos y diarrea, generalmente de intensidad leve o moderada y asociados al inicio del tratamiento. Asimismo, los sistemas de farmacovigilancia han permitido identificar acontecimientos adversos menos frecuentes, pero de gran interés a nivel neuropsiquiátrico, dermatológico, oftalmológico, neurológico, otorrinolaringológico y tumoral, lo que resalta la importancia de la monitorización continua tras la comercialización de estos medicamentos.

Destacar que ante la sospecha de fracturas en los pacientes con estos fármacos el resultado apuntó a cierto efecto protector, ya que las notificaciones de efectos adversos a este nivel fueron menores que con otros fármacos.

El análisis centrado exclusivamente en la indicación DM2 y en los arGLP-1 actualmente comercializados en España —liraglutida, dulaglutida, semaglutida y tirzepatida— ha resultado complejo debido a varios factores. Por un lado, las principales fuentes de farmacovigilancia incluyeron datos procedentes de múltiples países, lo que dificultó la delimitación estricta del contexto nacional. Por otro lado, en los últimos años estos fármacos han ampliado de forma significativa sus indicaciones terapéuticas, especialmente hacia el tratamiento de la obesidad, lo que ha generado una mayor heterogeneidad en la evidencia disponible y en la interpretación de los datos de seguridad y eficacia.

Se concluyó que los arGLP-1 en el tratamiento de la DM2 presentan un balance beneficio–riesgo favorable. No obstante, resulta fundamental realizar un seguimiento clínico estrecho de los pacientes en tratamiento con estos fármacos, así como individualizar la terapia en aquellos con mayor susceptibilidad a desarrollar reacciones adversas.

Finalmente dejar como consideración, que no se debería incurrir en la compensación de riesgos, confiando exclusivamente en la eficacia del tratamiento. La diabetes mellitus requiere un manejo integral en el que la alimentación, el ejercicio físico y la terapia farmacológica deben establecer un equilibrio para el buen pronóstico de la enfermedad. En este contexto, resulta relevante considerar la incorporación de los arGLP-1 cuando su indicación esté claramente establecida, como parte de una estrategia terapéutica personalizada y basada en la evidencia.



Bibliografía

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas* 11th Edition-2025. Brussels: International Diabetes Federation; 2025. ISBN 978-2-930229-96-6. Datos globales de prevalencia y proyecciones por edad y sexo disponibles en el Atlas de la Diabetes 2025.
2. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009 Jun 13;373(9680):2027-33. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7. Epub 2009 May 27.
3. Huang A, Chen Q, Yang W, Cui Y, Wang Q, Wei H. Clinical characteristics of 683 children and adolescents, aged 0-18 years, newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus in Henan Province: a single-center study. *BMC Pediatr*. 2023 Jan 23;23(1):39. doi: 10.1186/s12887-023-03847-z.
4. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):69-82. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60591-7. Epub 2013 Jul 26.
5. Knip M, Simell O. Environmental triggers of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Jul;2(7):a007690. doi: 10.1101/cshperspect.a007690.
6. Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. The "perfect storm" for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes*. 2008 Oct;57(10):2555-62. doi: 10.2337/db08-0331.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025*. *Diabetes Care*. 2025;48(1 Suppl 1):S27–S49. DOI: 10.2337/dc25-S002.
8. Ahmad E, Lim S, Lamptey R, Webb DR, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2022 Nov 19;400(10365):1803-1820. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01655-5. Epub 2022 Nov 1.
9. Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Statistics Report 2024*. U.S. Department of Health and Human Services; 2024. Accessed February 23, 2025. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/php/data-research/index.html>
10. Samant AC, Jha H, Kamal P. *Systematic Review: Risk Factors for Developing Type 2 Diabetes Mellitus*. *European Journal of Cardiovascular Medicine*. 2025 Jan; 15(1): 382-390. DOI: 10.5083/ejcm/25-01-62.
11. Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Kawai M. Increases in body mass index, even within non-obese levels, raise the risk for Type 2 diabetes mellitus: a follow-up study in a Japanese population. *Diabet Med*. 2005 Aug;22(8):1107-11. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01602.
12. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR 3rd, Aguilar RB. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β -Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care*. 2016 Feb;39(2):179-86. doi: 10.2337/dc15-1585.
13. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, Isaacs SD, Izuora KE, Low Wang CC, Twining CL, Umpierrez GE, Valencia

- WM. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. *Endocr Pract.* 2023 May;29(5):305-340. doi: 10.1016/j.eprac.2023.02.001. Erratum in: *Endocr Pract.* 2023 Sep;29(9):746. doi: 10.1016/j.eprac.2023.06.009. Erratum in: *Endocr Pract.* 2023 Dec;29(12):1025. doi: 10.1016/j.eprac.2023.09.008.
14. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* 2007;87(4):1409-1439. doi:10.1152/physrev.00034.2006.
 15. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2018 Apr 3;27(4):740-756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.
 16. Uppsala Monitoring Centre. VigiBase—the WHO global ICSR database system [Internet]. Uppsala: UMC; 2022 [citado 2026 Mar 18]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/>
 17. U.S. Food and Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) [Internet]. Silver Spring: FDA; 2023 [citado 2026 Mar 18]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fda-adverse-event-reporting-system-faers>
 18. European Medicines Agency. EudraVigilance [Internet]. Amsterdam: EMA; 2023 [citado 2026 Mar 18]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>
 19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2021 Sep;74(9):790-799. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2021.07.010. Erratum in: *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022 Feb;75(2):192. doi: 10.1016/j.rec.2021.10.019.
 20. National Library of Medicine (US). PubMed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information; [cited 2026 Mar 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
 21. Elsevier. Embase. Amsterdam: Elsevier; [cited 2026 Mar 17]. Available from: <https://www.embase.com/>
 22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). CIMA – Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Madrid: AEMPS; [cited 2026 Mar 17]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
 23. Luitjendijk HJ. How to create PICO questions about diagnostic tests. *BMJ Evid Based Med.* 2021 Mar 31;26(4):155–7. doi: 10.1136/bmjebm-2021-111676.
 24. National Library of Medicine (US). MEDLINE® [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information; [cited 2026 Mar 17]. Available from: https://www.nlm.nih.gov/medline/medline_overview.html
 25. BIREME / OPS / OMS. DeCS – Descriptores en Ciencias de la Salud [Internet]. São Paulo: BIREME; [cited 2026 Mar 17]. Available from: <https://decs.bvsalud.org/>

26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información online de Medicamentos (CIMA) [Internet]. Madrid: AEMPS; [citado 2026 Mar 23]. Disponible en: <https://cima.aemps.es>.
27. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Epub 2016 Jun 13
28. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanus F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. Epub 2019 Jun 9.
29. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141. Epub 2016 Sep 15.
30. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsbøll T, Warren ML, Bain SC; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Aug 29;381(9):841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118. Epub 2019 Jun 11.
31. Nishida K, Chrétien B, Dolladille C, Ebina T, Aleksic B, Cabé N, Savey V, Onoue T, Yatsuya H. *Psychiatric and psychological adverse effects associated with dulaglutide, semaglutide, and liraglutide: A vigibase study. Clin Nutr*. 2025 Aug;51:252-265. doi: 10.1016/j.clnu.2025.06.011. Epub 2025 Jun 23.
32. Daniel S, Waggett S, Lyles E, Sagut P, Shamaei Zadeh P, Marcelletti A, Stegura C, Wine Lee L. A Retrospective Comparative Analysis of Cutaneous Adverse Reactions in GLP-1 Agonist Therapies. *J Drugs Dermatol*. 2025 Apr 1;24(4):413-415.
33. Murray M, Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, Guirguis A. Potential Eye Disorders in People With and Without Type 2 Diabetes Mellitus Exposed to GLP-1 Receptor Agonists: An Examination of the FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) Database. *Am J Ophthalmol*. 2026 Mar;283:279-290. doi: 10.1016/j.ajo.2025.12.015. Epub 2025 Dec 20.
34. Cheng X, Jiang Z, Li G, Wang J, Han F. Multi-database pharmacovigilance assessment of GLP-1 receptor agonist-related ophthalmic risks using advanced signal detection in FAERS and vigibase. *J Endocrinol Invest*.

- 2026 Feb;49(2):425-433. doi: 10.1007/s40618-025-02712-3. Epub 2025 Sep 29.
35. Pourabhari Langroudi A, Chen AL, Basran S, Sommer ER, Stinson J, Cheng YS, Del Giudice F, Scott M, Eisenberg ML. Male sexual dysfunction associated with GLP-1 receptor agonists: a cross-sectional analysis of FAERS data. *Int J Impot Res*. 2025 Aug;37(8):661-667. doi: 10.1038/s41443-025-01061-2.
 36. Lev D, Leibowitz A, Lang A, Shlomai G, Twig G, Eden-Friedman Y, Engel T, Cukierman-Yaffe T, Dankner R, Gerstein HC, Goldman A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and Wernicke encephalopathy: A pharmacovigilance study and literature review. *Clin Nutr*. 2026 Feb;57:106571. doi: 10.1016/j.clnu.2025.106571. Epub 2026 Jan 2.
 37. Xiao Y, Zhou M, Xiao W. Fracture events associated with GLP-1 receptor agonists in FDA adverse events reporting system. *Acta Diabetol*. 2025 Jul;62(7):1009-1021. doi: 10.1007/s00592-024-02415-w. Epub 2024 Nov 18.
 38. Ohyama K, Abe N, Okamoto T, Hori Y. Association between incretin-related drugs and fractures in patients treated with pioglitazone: A pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2026 Jan;64(1):1-8. doi: 10.5414/CP204789.
 39. Gu S. Adverse Events Associated with Tirzepatide: Updated Pharmacovigilance Analysis Using FAERS (2022 Q1-2025 Q1) with an Adapted Time-to-Onset Method. *Drug Healthc Patient Saf*. 2026 Jan 8;18:1-13. doi: 10.2147/DHPS.S556918
 40. Khan F.I., Vazquez S.G.-S., Mehdi Z., Somawardana I., Dongre R., Razmi S., Rashidi K., Shenoi J., Khan N., Dhanda A., Takashima M., Ahmed O.G. (2025). Otolaryngologic Side Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Laryngoscope*, 135(7), 2291-2298. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.32061>
 41. Li Z, Huang J, Zhou S, Luan Y, Xie H, Chen Z, Xu J, Qian J. Safety Assessment of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists Based on the FAERS Database: Focus on Tumorigenic Risk in Subpopulations. *J Diabetes Res*. 2026;2026(1):e8893769. doi: 10.1155/jdr/8893769.

UNIVERSITAS
Miguel Hernández

Anexos:

Anexo 1: Fuente de datos: Li Z et al. (2026). *J Diabetes Res.* 2026.

Adverse drug reactions ^a	Drug Name	Cases	Univariate analysis		Multivariable analysis ^c	
			ROR	95%CI	ROR	95%CI
Adjustment disorders	Dulaglutide	b				
	Liraglutide	b				
	Semaglutide	8	1.48	(0.74–2.96)	1.47	(0.66–3.28)
Anxiety disorders and symptoms	Dulaglutide	1158	0.76	(0.72–0.80)	0.79	(0.72–0.85)
	Liraglutide	1175	0.91	(0.85–0.96)	0.75	(0.70–0.81)
	Semaglutide	1310	1.19	(1.12–1.25) ^a	1.26	(1.18–1.35) ^a
Changes in physical activity	Dulaglutide	84	0.30	(0.24–0.37)	0.47	(0.36–0.62)
	Liraglutide	106	0.44	(0.37–0.53)	0.64	(0.52–0.79)
	Semaglutide	115	0.56	(0.47–0.67)	0.76	(0.61–0.94)
Cognitive and attention disorders and disturbances	Dulaglutide	286	0.57	(0.51–0.64)	0.62	(0.52–0.72)
	Liraglutide	198	0.46	(0.40–0.53)	0.42	(0.35–0.49)
	Semaglutide	306	0.84	(0.75–0.94)	0.87	(0.76–1.00)
Communication disorders and disturbances	Dulaglutide	354	0.69	(0.62–0.77)	0.53	(0.46–0.62)
	Liraglutide	323	0.74	(0.66–0.83)	0.60	(0.53–0.69)
	Semaglutide	264	0.71	(0.63–0.80)	0.70	(0.61–0.81)
Deliria	Dulaglutide	341	0.53	(0.48–0.59)	0.51	(0.44–0.58)
	Liraglutide	283	0.52	(0.46–0.58)	0.47	(0.41–0.54)
	Semaglutide	259	0.55	(0.49–0.62)	0.49	(0.42–0.57)
Dementia and amnesic conditions	Dulaglutide	852	1.58	(1.47–1.69) ^a	1.12	(1.01–1.25) ^a
	Liraglutide	312	0.67	(0.60–0.75)	0.52	(0.46–0.60)
	Semaglutide	343	0.86	(0.78–0.96)	0.74	(0.64–0.85)
Depressed mood disorders and disturbances	Dulaglutide	513	0.64	(0.58–0.69)	0.73	(0.65–0.82)
	Liraglutide	839	1.23	(1.15–1.32) ^a	0.92	(0.84–1.00)
	Semaglutide	1079	1.86	(1.75–1.98) ^a	1.70	(1.57–1.84) ^a
Developmental disorders NEC	Dulaglutide	3	0.11	(0.04–0.34)	0.29	(0.04–2.05)
	Liraglutide	4	0.17	(0.06–0.46)	0.91	(0.34–2.42)
	Semaglutide	5	0.25	(0.10–0.60)	0.62	(0.15–2.48)
Dissociative disorders	Dulaglutide	b				
	Liraglutide	7	0.28	(0.13–0.58)	0.34	(0.16–0.70)
	Semaglutide	13	0.60	(0.35–1.03)	0.84	(0.47–1.47)
Disturbances in thinking and perception	Dulaglutide	196	0.41	(0.35–0.47)	0.46	(0.38–0.55)
	Liraglutide	165	0.40	(0.34–0.47)	0.39	(0.32–0.46)
	Semaglutide	172	0.49	(0.42–0.57)	0.51	(0.42–0.61)
Eating disorders and disturbances	Dulaglutide	1108	5.69	(5.36–6.04) ^a	4.45	(4.06–4.87) ^a
	Liraglutide	841	5.05	(4.71–5.40) ^a	4.17	(3.83–4.54) ^a
	Semaglutide	1027	7.26	(6.82–7.72) ^a	6.80	(6.26–7.38) ^a
Impulse control disorders NEC	Dulaglutide	5	0.40	(0.17–0.97)	1.09	(0.45–2.63)
	Liraglutide	4	0.38	(0.14–1.01)	0.51	(0.16–1.57)
	Semaglutide	b				
Manic and bipolar mood disorders and disturbances	Dulaglutide	26	0.39	(0.26–0.57)	0.30	(0.16–0.58)
	Liraglutide	35	0.61	(0.44–0.85)	0.65	(0.45–0.95)
	Semaglutide	33	0.67	(0.48–0.95)	0.84	(0.56–1.27)
Mood disorders and disturbances NEC	Dulaglutide	1913	0.64	(0.61–0.67)	0.78	(0.73–0.83)
	Liraglutide	2192	0.87	(0.83–0.90)	0.91	(0.87–0.96)
	Semaglutide	2008	0.93	(0.89–0.97)	1.09	(1.03–1.15) ^a
Personality disorders and disturbances in behaviour	Dulaglutide	60	0.23	(0.18–0.30)	0.35	(0.25–0.49)
	Liraglutide	95	0.43	(0.35–0.52)	0.53	(0.42–0.67)
	Semaglutide	97	0.51	(0.42–0.62)	0.67	(0.53–0.86)
Psychiatric and behavioural symptoms NEC	Dulaglutide	102	0.32	(0.26–0.38)	0.33	(0.25–0.43)
	Liraglutide	141	0.51	(0.44–0.61)	0.49	(0.40–0.59)
	Semaglutide	115	0.49	(0.41–0.59)	0.53	(0.42–0.66)
Psychiatric disorders NEC	Dulaglutide	206	0.18	(0.16–0.21)	0.35	(0.29–0.42)
	Liraglutide	207	0.21	(0.19–0.25)	0.31	(0.26–0.37)
	Semaglutide	179	0.22	(0.19–0.25)	0.36	(0.30–0.43)
Schizophrenia and other psychotic disorders	Dulaglutide	22	0.18	(0.12–0.28)	0.27	(0.16–0.47)
	Liraglutide	24	0.24	(0.16–0.35)	0.2	(0.12–0.34)
	Semaglutide	29	0.33	(0.23–0.48)	0.41	(0.26–0.63)
Sexual dysfunctions disturbances and gender identity disorders	Dulaglutide	77	0.34	(0.27–0.43)	0.45	(0.34–0.60)
	Liraglutide	131	0.68	(0.58–0.81)	0.64	(0.52–0.79)
	Semaglutide	162	0.99	(0.85–1.15)	0.86	(0.70–1.06)
Sleep disorders and disturbances	Dulaglutide	1482	0.59	(0.56–0.62)	0.68	(0.64–0.73)
	Liraglutide	1834	0.86	(0.82–0.90)	0.78	(0.73–0.82)
	Semaglutide	1487	0.81	(0.77–0.85)	0.84	(0.79–0.90)
Somatic symptom and related disorders	Dulaglutide	78	1.05	(0.84–1.32)	1.05	(0.75–1.45)
	Liraglutide	73	1.16	(0.92–1.46)	1.08	(0.83–1.40)
	Semaglutide	74	1.37	(1.09–1.72) ^a	1.33	(1.00–1.77) ^a
Suicidal and self injurious behaviours NEC	Dulaglutide	89	0.20	(0.16–0.24)	0.24	(0.18–0.31)
	Liraglutide	231	0.61	(0.53–0.69)	0.50	(0.43–0.59)
	Semaglutide	391	1.21	(1.09–1.33) ^a	1.45	(1.29–1.63) ^a

ADR: Adverse Drug Reaction, NEC: Not elsewhere classified.
^a Statistically significant.
^b Analyses were performed if at least 3 cases were reported.
^c Adjusted on age category, gender, WHO Region.
^d Based on the High-Level Group Terms (HLGTs) encompassing all 23 psychiatric domains of the MedDRA terminology.

Anexo 2: Fuente de datos: Daniel S et al. (2025). *J Drugs Dermatol.* 2025;24(4):413–415.

TABLE 2.

Associated Reactions With GLP-1 Agonists Grouped by Medication								
	Semaglutide	Dulaglutide	Tirzepatide	Liraglutide	Exenatide	Lixisenatide	Total reactions (n, % within total reactions)	P-value
Life-threatening	43	59	7	49	93	0	251 (2.17%)	0.083
Eczematous	533 ^{a,b}	769 ^b	183 ^{a,c}	580 ^{a,b}	1059 ^c	3 ^{a,b,c}	3127 (27.0%)	0.000*
Pruritus	401 ^{a,b}	515 ^{a,b}	130 ^b	409 ^{a,b}	1127 ^a	5 ^c	2587 (22.3%)	<0.001*
Drug eruptions	228 ^a	422 ^b	151 ^{b,c}	351 ^b	1052 ^c	3 ^{a,b,c}	2207 (19.1%)	0.000*
Hyperhidrosis	164 ^a	238 ^{a,b}	39 ^c	237 ^b	1081 ^d	0 ^{a,b,c,d}	1759 (15.2%)	0.000*
Alopecia	239 ^a	239 ^b	155 ^c	251 ^{a,b}	278 ^d	0 ^{a,b,c,d}	1162 (10.0%)	0.000*
Discoloration	28 ^{a,b}	30 ^{a,b}	8 ^{a,b}	21 ^b	103 ^a	0 ^{a,b}	190 (1.64%)	0.014*
Acne	12 ^a	20 ^a	5 ^a	21 ^a	27 ^a	1 ^b	86 (0.74%)	0.028*
Nail changes	10	8	3	13	37	0	71 (0.61%)	0.281
Psoriasis	9	15	4	15	18	0	61 (0.53%)	0.279
Photosensitivity reaction	6	8	4	6	16	0	40 (0.35%)	0.855
Purpura and Petechiae	3	5	0	2	8	0	18 (0.16%)	0.853
Hidradenitis Suppurativa	3	0	0	1	2	0	6 (0.05%)	0.206
Mucosal Blistering	1	2	0	1	2	0	6 (0.05%)	0.954
Skin laxity	1	1	1	1	1	0	5 (0.04%)	0.365
Total reactions associated with drug type (n, % within total reactions)	1681 (14.5%)	2331 (20.1%)	690 (5.96%)	1958 (16.9%)	4904 (42.4%)	12 (0.10%)	11576	--

*P-value ≤ 0.05 was considered statistically significant. Differing lettered subscripts across reaction rows indicate statistical significance between drug types.

TABLE 3.

Associated Reactions With GLP-1 Agonists Grouped by Reason for Medication Use					
	Type 2 Diabetes Mellitus	Weight Management	T2DM + Weight Management	Total reactions (n, % within total reactions)	P-value
Life-threatening	151	14	1	166 (2.13%)	0.901
Eczematous	1696	161	15	1872 (24.0%)	0.118
Pruritus	1604	156	13	1773 (22.7%)	0.159
Drug eruptions	1361	133	14	1508 (19.3%)	0.446
Hyperhidrosis	1373 ^a	100 ^b	9 ^{a,b}	1482 (19.0%)	0.000*
Alopecia	542 ^a	121 ^b	10 ^{a,b}	673 (8.62%)	0.000*
Discoloration	123	10	0	133 (1.70%)	0.476
Acne	44	10	0	54 (0.69%)	0.100
Nail changes	47	6	1	54 (0.69%)	0.444
Psoriasis	36	3	0	39 (0.50%)	1.000
Photosensitivity reaction	23	1	0	24 (0.31%)	0.782
Purpura and Petechiae	14	0	0	14 (0.18%)	0.468
Hidradenitis Suppurativa	3	0	0	3 (0.04%)	1.000
Mucosal Blistering	4	0	0	4 (0.05%)	1.000
Skin laxity	4	0	0	4 (0.05%)	1.000
Total reactions associated with the reason for use (n, % within total reactions)	7025 (90.03%)	715 (9.16%)	63 (0.81%)	7803	--

*P-value ≤ 0.05 was considered statistically significant. Differing lettered subscripts across reaction rows indicate statistical significance between reason for use.

Anexo 3: Fuente de datos: Murray M et al. (2026). *Am J Ophthalmol.* 2026;283:279–290.

TABLE 3. ROR Analysis (> 4.000) for Semaglutide Against Remaining GLP-1 RAs and Control Molecule.

Drug	Comparison drug	Reaction	T2DM cases			Non-T2DM cases		
			ROR unmasked	Upper 95% CI	Lower 95% CI	ROR unmasked	Upper 95% CI	Lower 95% CI
Semaglutide	Metformin	Visual Impairment	7.932	13.239	4.752	2.355	3.549	1.563
Semaglutide	Metformin	Vision Blurred	4.227	7.151	2.498	1.943	3.080	1.226
Semaglutide	Metformin	Optic Ischemic Neuropathy	12.269	22.830	6.593	N/A	N/A	N/A
Semaglutide	Metformin	Blindness	1.672	2.543	1.099	6.678	12.342	3.613
Semaglutide	Metformin	Cataract	31.879	86.609	11.734	5.829	13.440	2.528
Semaglutide	Metformin	Diabetic Retinopathy	15.955	44.140	5.767	1.665	3.680	0.753
Semaglutide	Metformin	Blindness Unilateral	24.425	182.051	3.277	N/A	N/A	N/A
Semaglutide	Metformin	Retinopathy	5.185	15.419	1.744	9.424	30.137	2.947
Semaglutide	Metformin	Glaucoma	4.063	14.769	1.118	N/A	N/A	N/A
Semaglutide	Metformin	Retinal Hemorrhage	12.192	95.270	1.560	10.253	76.415	1.376
Semaglutide	Metformin	Macular Degeneration	23.199	173.355	3.105	5.634	43.654	0.727
Semaglutide	Metformin	Papilloedema	10.971	86.621	1.389	1.170	2.846	0.481
Semaglutide	Metformin	Photophobia	4.872	43.601	0.544	N/A	N/A	N/A
Semaglutide	Metformin	Vitreous Hemorrhage	6.095	27.829	1.335	N/A	N/A	N/A
Semaglutide	Tirzepatide	Visual Impairment	2.879	5.238	1.583	1.636	2.243	1.194
Semaglutide	Tirzepatide	Vision Blurred	4.895	13.472	1.778	0.925	1.274	0.672
Semaglutide	Tirzepatide	Optic Ischemic Neuropathy	2.656	4.732	1.491	4.294	6.512	2.832
Semaglutide	Tirzepatide	Blindness	2.045	4.312	0.970	1.473	1.966	1.103
Semaglutide	Tirzepatide	Cataract	3.630	7.188	1.833	6.960	15.160	3.195
Semaglutide	Tirzepatide	Diabetic Retinopathy	1.634	3.222	0.829	3.713	9.673	1.425
Semaglutide	Tirzepatide	Retinopathy	2.667	11.554	0.616	9.843	27.173	3.566
Semaglutide	Tirzepatide	Eye Hemorrhage	5.336	40.127	0.710	3.571	8.583	1.486
Semaglutide	Liraglutide	Optic Ischemic Neuropathy	N/A	N/A	N/A	8.414	20.519	3.450
Semaglutide	Liraglutide	Retinopathy	1.055	3.604	0.309	7.405	30.377	1.805

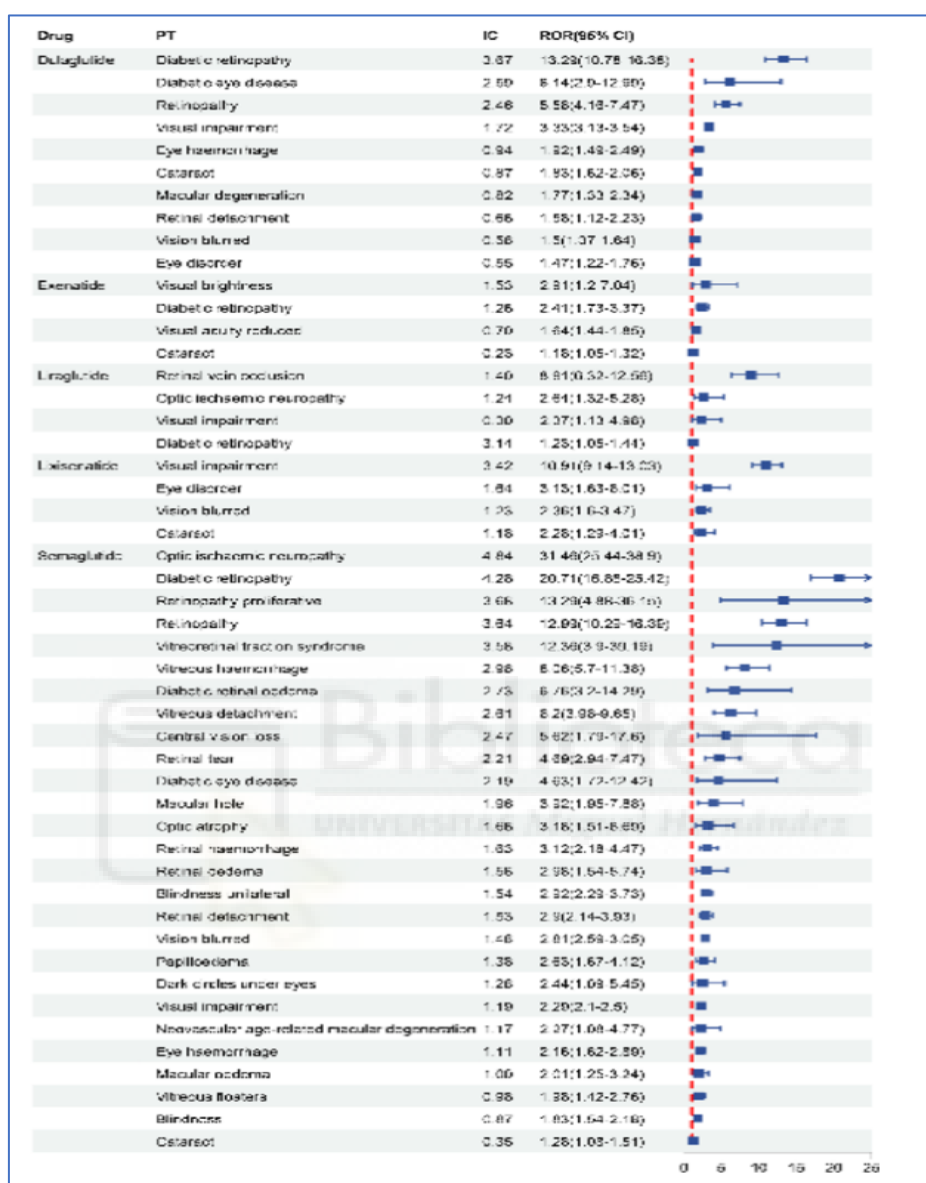
TABLE 4. ROR Analysis (> 4.000) for Tirzepatide Against Remaining GLP-1 RAs and Control Molecule.

Drug	Comparison drug	Reaction	T2DM cases			Non-T2DM cases		
			ROR unmasked	Upper 95% CI	Lower 95% CI	ROR unmasked	Upper 95% CI	Lower 95% CI
Tirzepatide	Metformin	Optic Ischemic Neuropathy	4.619	10.326	2.066	N/A	N/A	N/A
Tirzepatide	Metformin	Blindness	0.818	1.755	0.381	4.534	8.575	2.398
Tirzepatide	Metformin	Cataract	8.783	28.552	2.702	0.838	2.494	0.281
Tirzepatide	Metformin	Diabetic Retinopathy	9.764	31.168	3.059	0.448	1.372	0.147
Tirzepatide	Metformin	Blindness Unilateral	11.678	112.334	1.214	N/A	N/A	N/A
Tirzepatide	Metformin	Eye Swelling	0.388	3.036	0.050	6.475	27.915	1.502
Tirzepatide	Metformin	Retinal Hemorrhage	11.678	112.334	1.214	2.873	25.713	0.321
Tirzepatide	Metformin	Macular Degeneration	15.579	139.469	1.740	6.469	51.073	0.819
Tirzepatide	Semaglutide	Eye Swelling	0.290	2.247	0.037	5.060	13.634	1.878

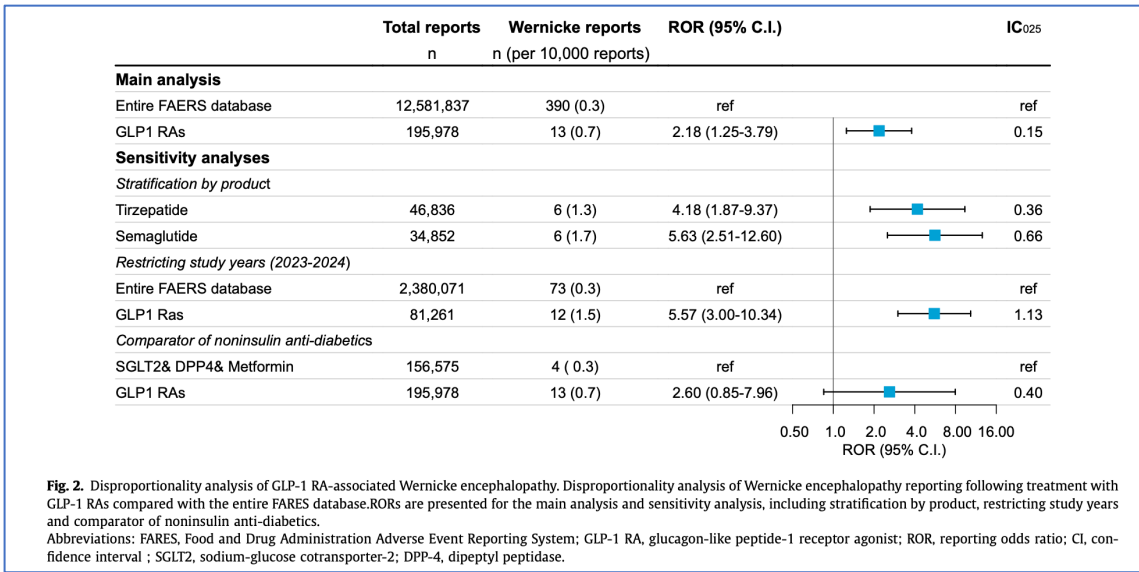
TABLE 5. ROR Analysis (> 4.000) for Liraglutide Against Remaining GLP-1 RAs and Control Molecule.

Drug	Comparison drug	Reaction	T2DM cases			Non-T2DM cases		
			ROR unmasked	Upper 95% CI	Lower 95% CI	ROR unmasked	Upper 95% CI	Lower 95% CI
Liraglutide	Metformin	Visual Impairment	5.444	11.076	2.676	1.641	2.836	0.950
Liraglutide	Metformin	Cataract	53.866	152.615	19.012	9.628	23.157	4.003
Liraglutide	Metformin	Diabetic Retinopathy	18.162	57.139	5.773	0.715	2.699	0.190
Liraglutide	Metformin	Blindness Unilateral	13.107	144.670	1.187	N/A	N/A	N/A
Liraglutide	Metformin	Retinopathy	4.917	22.001	1.099	1.273	7.620	0.213
Liraglutide	Metformin	Glaucoma	10.949	45.880	2.613	N/A	N/A	N/A
Liraglutide	Metformin	Retinal Hemorrhage	19.678	189.349	2.045	1.909	30.531	0.119
Liraglutide	Metformin	Macular Degeneration	26.261	235.178	2.932	9.557	81.843	1.116
Liraglutide	Tirzepatide	Cataract	6.133	12.897	2.916	11.495	26.197	5.044

Anexo 4: Fuente de datos: Cheng X et al. (2026). *J Endocrinol Invest.* 2026;49(2):425–433.



Anexo 5: Fuente de datos: Lev D et al. (2026). *Clin Nutr.* 2026;57:106571.



Anexo 6: Fuente de datos: Xiao Y et al. (2025). *Acta Diabetol.* 2025;62(7):1009–1021.

Table 2 Disproportionality analysis of each diabetes medication with ROR and adj.ROR for any fracture, osteoporotic fracture, and hip fracture in diabetic patients (condition 1)						
	Any fracture		Osteoporotic fracture		Hip fracture	
	ROR	adj.ROR	ROR	adj.ROR	ROR	adj.ROR
Insulin	1.68 (1.60, 1.76)	1.68 (1.60, 1.76)	1.64 (1.52, 1.77)	1.66 (1.53, 1.79)	1.89 (1.71, 2.10)	1.93 (1.74, 2.15)
Metformin	0.83 (0.79,0.88)	0.81 (0.76,0.85)	0.85 (0.79,0.93)	0.80 (0.74,0.87)	0.77 (0.69,0.86)	0.72 (0.65,0.81)
DPP-4i	1.00 (0.94,1.08)	0.93 (0.87,1.00)	1.19 (1.07,1.33)	1.04 (0.93,1.16)	1.21 (1.05,1.39)	1.04 (0.90,1.19)
SGLT-2i	0.65 (0.59,0.71)	0.72 (0.65,0.79)	0.60 (0.52,0.71)	0.71 (0.60,0.83)	0.57 (0.45,0.70)	0.67 (0.54,0.83)
SU	1.07 (1.00,1.14)	0.99 (0.93,1.06)	1.11 (1.00,1.23)	0.97 (0.87,1.07)	1.01 (0.87,1.16)	0.86 (0.75,1.00)
TZD	0.89 (0.83,0.96)	1.04 (0.96,1.12)	0.74 (0.65,0.84)	0.90 (0.79,1.02)	0.65 (0.54,0.77)	0.78 (0.65,0.93)
AGIs	1.01 (0.82,1.25)	0.84 (0.68,1.03)	1.26 (0.94,1.70)	0.92 (0.67,1.23)	1.23 (0.82,1.84)	0.88 (0.57,1.29)
GLP-1RA	0.42 (0.39,0.46)	0.44 (0.40,0.47)	0.36 (0.32,0.42)	0.39 (0.34,0.45)	0.31 (0.26,0.38)	0.34 (0.28,0.41)
Exenatide	0.54 (0.48,0.60)	0.55 (0.49,0.61)	0.47 (0.39,0.57)	0.50 (0.41,0.60)	0.43 (0.33,0.56)	0.45 (0.34,0.59)
Liraglutide	0.47 (0.39,0.55)	0.48 (0.41,0.57)	0.46 (0.35,0.61)	0.51 (0.38,0.66)	0.29 (0.18,0.46)	0.32 (0.20,0.49)
Lixisenatide	0.49 (0.25,0.94)	0.51 (0.24,0.92)	0.14 (0.02,1.00)	0.15 (0.01,0.65)	NA	NA
Albiglutide	0.10 (0.05,0.21)	0.11 (0.05,0.21)	NA	NA	NA	NA
Dulaglutide	0.44 (0.38,0.52)	0.46 (0.39,0.53)	0.35 (0.26,0.46)	0.38 (0.28,0.49)	0.33 (0.23,0.48)	0.36 (0.24,0.52)
Semaglutide	0.42 (0.31, 0.56)	0.43 (0.31,0.57)	0.36 (0.22,0.60)	0.38 (0.22,0.61)	0.34 (0.17,0.69)	0.36 (0.17,0.68)

Anexo 7: Fuente de datos: Gu S. (2026). *Drug Healthc Patient Saf.* 2026;18:1–13.

Table 2 Unexpected Adverse Events of Tirzepatide at the PT Level

SOC	PT	Reports	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	IC (IC025)	EBGM (EBGM05)
Reproductive system and breast disorders	Postmenopausal haemorrhage	46	9.92 (7.35–13.38)	9.92 (344.05)	3.22 (2.55)	9.32 (6.91)
	Oligomenorrhoea	12	5.31 (2.99–9.46)	5.31 (40.47)	2.37 (1.15)	5.15 (2.90)
	Polymenorrhoea	17	3.38 (2.09–5.46)	3.37 (27.73)	1.73 (0.87)	3.32 (2.05)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Menstrual disorder	37	2.85 (2.06–3.94)	2.84 (43.47)	1.49 (0.95)	2.81 (2.03)
	Skin sensitisation	17	9.43 (5.77–15.42)	9.43 (119.97)	3.15 (1.92)	8.89 (5.44)
	Skin laxity	9	7.45 (3.81–14.56)	7.45 (47.65)	2.83 (1.20)	7.12 (3.64)
	Sensitive skin	99	4.35 (3.56–5.32)	4.35 (247.83)	2.09 (1.75)	4.25 (3.48)
Psychiatric disorders	Anorexia nervosa	5	10.31 (4.16–25.58)	10.31 (39.12)	3.27 (0.75)	9.66 (3.90)
	Sleep disorder due to general medical condition, insomnia type	120	4.00 (3.34–4.80)	4.00 (262.14)	1.97 (1.67)	3.91 (3.26)
	Fear of eating	4	6.91 (2.53–18.86)	6.91 (19.25)	2.73 (0.31)	6.63 (2.43)
Nervous system disorders	Wernicke's encephalopathy	7	6.7 (3.12–14.24)	6.67 (32.19)	2.68 (0.88)	6.41 (3.00)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle atrophy	77	3.0 (2.38–3.74)	2.98 (99.23)	1.56 (1.19)	2.94 (2.34)
	Neck mass	22	3.5 (2.30–5.37)	3.51 (38.59)	1.79 (1.03)	3.45 (2.26)
Blood and lymphatic system disorders	Lymph node pain	27	6.28 (4.27–9.24)	6.28 (114.66)	2.60 (1.80)	6.05 (4.11)

Abbreviations: ROR, reporting odds ratio; CI, confidence interval; PRR, proportional reporting ratio; χ^2 , chi-squared; IC, information component; IC025, the lower limit of 95% CI of the IC; EBGM, empirical Bayesian geometric mean; EBGM05, the lower limit of 95% CI of EBGM.



Anexo 8: Fuente de datos: Khan FI et al. (2025). *Laryngoscope*. 2025;135(7):2291–2298.

TABLE V. GLP-1 RA-Associated Adverse Events.									
	Exenatide			Liraglutide			Semaglutide		
	N	PRR (95% two-sided CI)	ROR (95% two-sided CI)	N	PRR (95% two-sided CI)	ROR (95% two-sided CI)	N	PRR (95% two-sided CI)	ROR (95% two-sided CI)
Nasal cavity/Sinuses									
Anosmia	12	0.33 (0.19–0.59)	0.33 (0.19–0.59)	7	0.58 (0.28–1.21)	0.58 (0.28–1.21)	23	2.71* (1.80–4.09)	2.72* (1.80–4.09)
Ageusia	45	0.72 (0.54–0.97)	0.72 (0.54–0.97)	25	0.99 (0.67–1.47)	0.99 (0.67–1.47)	92	1.17 (0.89–1.52)	1.17 (0.89–1.52)
Sinusitis	290	1.17 (1.04–1.31)	1.17* (1.04–1.31)	53	0.48 (0.36–0.62)	0.48 (0.36–0.62)	66	0.88 (0.69–1.12)	0.88 (0.69–1.13)
Rhinorrhea	189	1.23 (1.06–1.42)	1.23* (1.06–1.42)	34	0.49 (0.35–0.68)	0.49 (0.35–0.68)	70	1.32 (1.04–1.67)	1.32* (1.04–1.67)
Nasopharyngitis	653	1.47 (1.36–1.58)	1.47* (1.36–1.59)	105	0.51 (0.42–0.62)	0.51 (0.42–0.62)	145	1.02 (0.87–1.20)	1.02 (0.87–1.21)
Oropharynx/Larynx									
Throat tightness	71	1.06 (0.84–1.34)	1.06 (0.84–1.34)	36	1.31 (0.94–1.81)	1.31 (0.94–1.81)	31	1.69 (1.19–2.41)	1.69* (1.19–2.41)
Throat irritation	103	0.96 (0.79–1.16)	0.96 (0.79–1.16)	44	0.94 (0.70–1.27)	0.94 (0.70–1.27)	50	1.60 (1.21–2.11)	1.60* (1.21–2.11)
Dysphagia	175	0.74 (0.63–0.85)	0.74 (0.63–0.85)	132	1.30 (1.10–1.54)	1.30* (1.10–1.55)	79	0.83 (0.66–1.03)	0.83 (0.66–1.03)
Dysphonia	170	1.19 (1.02–1.38)	1.19* (1.02–1.38)	135	2.15* (1.82–2.55)	2.16* (1.82–2.56)	84	1.94 (1.56–2.40)	1.94* (1.57–2.40)
Dry mouth	245	1.26 (1.11–1.43)	1.26* (1.11–1.43)	147	1.79 (1.53–2.11)	1.80* (1.53–2.11)	167	3.19* (2.75–3.72)	3.21* (2.76–3.74)
Dysgeusia	592	4.00* (3.69–4.34)	4.02* (3.71–4.36)	217	3.86* (3.38–4.42)	3.88* (3.40–4.44)	150	3.66* (3.57–3.75)	3.67* (3.58–3.76)
GERD	767	3.96* (3.69–4.25)	3.99* (3.72–4.29)	442	5.25* (4.79–5.76)	5.31* (4.83–5.83)	343	6.39* (5.75–7.11)	6.47* (5.81–7.20)
Otologic									
Tinnitus	73	0.65 (0.52–0.82)	0.65 (0.52–0.82)	132	2.79* (2.35–3.31)	2.79* (2.36–3.32)	44	1.43 (1.06–1.92)	1.43* (1.06–1.92)
Hearing disability	3	3.02* (0.97–9.40)	3.02 (0.97–9.40)	0	–	–	1	–	–
Vertigo	157	1.03 (0.88–1.20)	1.03 (0.88–1.20)	70	1.06 (0.84–1.34)	1.06 (0.84–1.34)	84	1.96 (1.59–2.43)	1.97* (1.59–2.44)
Ear pain	44	0.94 (0.70–1.26)	0.94 (0.70–1.26)	10	0.49 (0.26–0.91)	0.49 (0.26–0.91)	8	0.57 (0.29–1.14)	0.57 (0.29–1.14)
Other									
Facial paralysis	14	0.48 (0.28–0.80)	0.48 (0.28–0.80)	16	1.38 (0.85–2.25)	1.38 (0.85–2.25)	9	1.19 (0.62–2.28)	1.19 (0.62–2.28)
Bell's palsy	8	0.91 (0.46–1.83)	0.91 (0.46–1.83)	12	2.81* (1.59–4.95)	2.81* (1.59–4.95)	8	2.56* (1.28–5.13)	2.56* (1.28–5.13)
Anaphylactic reaction	98	0.78 (0.64–0.95)	0.78 (0.64–0.95)	33	0.63 (0.44–0.88)	0.63 (0.44–0.88)	30	0.75 (0.52–1.07)	0.75 (0.52–1.07)
Face swelling	144	0.91 (0.77–1.07)	0.91 (0.77–1.07)	48	0.72 (0.54–0.95)	0.72 (0.54–0.95)	55	1.23 (0.94–1.60)	1.23 (0.94–1.60)
Medullary thyroid carcinoma	22	31.48* (20.32–48.75)	31.49* (20.33–48.77)	38	111.41* (79.05–157.02)	111.54* (79.11–157.25)	25	91.15* (59.67–139.23)	91.24* (59.71–139.42)
Papillary thyroid carcinoma	109	28.80* (23.68–35.03)	28.84* (23.71–35.08)	79	42.77* (34.08–53.68)	42.87* (34.14–53.84)	21	17.99* (11.65–27.78)	18.00* (11.65–27.81)
Tirzepatide									
Dulaglutide									
N	PRR (95% two-sided CI)			ROR (95% two-sided CI)			N	PRR (95% two-sided CI)	
ROR (95% two-sided CI)									
Nasal cavity/Sinuses									
Anosmia	3	0.39 (0.13–1.21)		0.39 (0.13–1.21)		11	0.53 (0.29–0.95)		0.53 (0.29–0.95)
Ageusia	7	0.61 (0.29–1.27)		0.61 (0.29–1.27)		54	1.17 (0.89–1.52)		1.17 (0.89–1.52)
Sinusitis	13	0.22 (0.13–0.37)		0.22 (0.13–0.37)		89	0.44 (0.36–0.54)		0.44 (0.36–0.54)

(Continues)

(Continues)

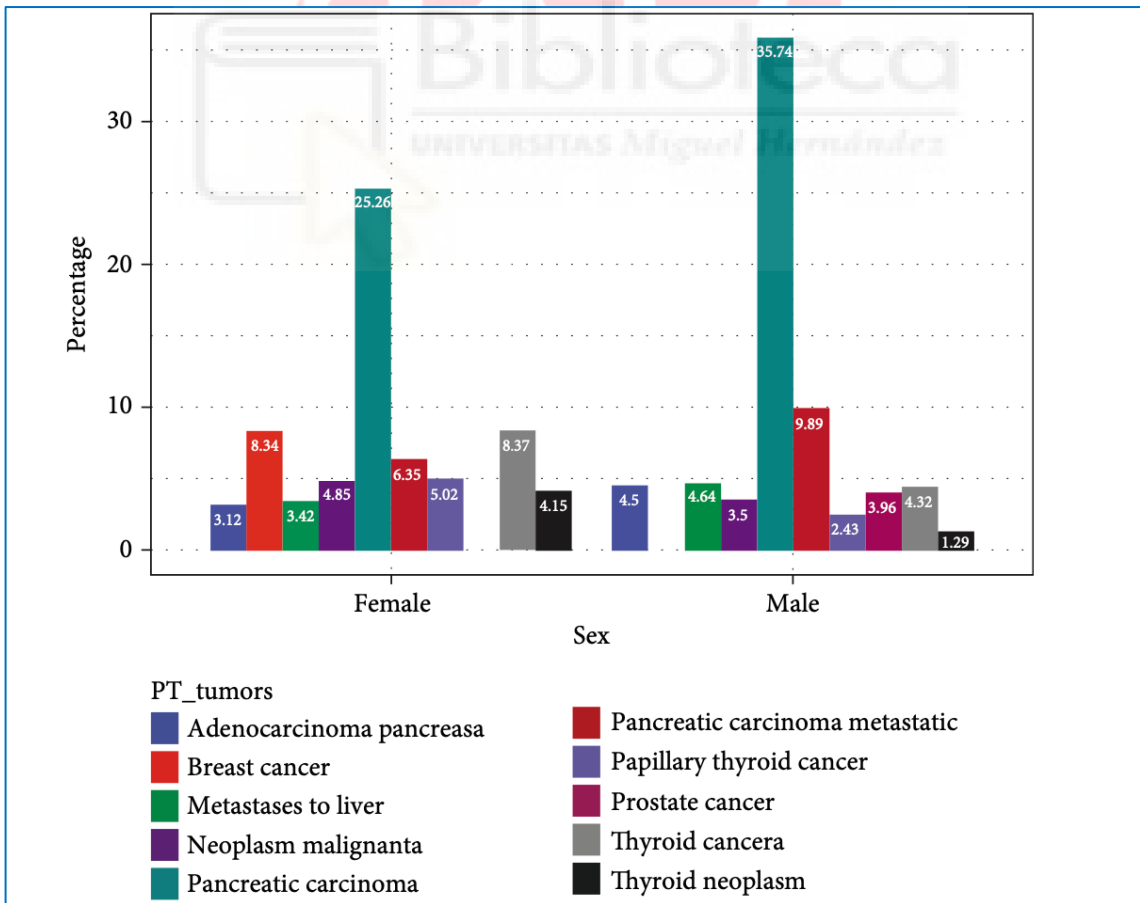
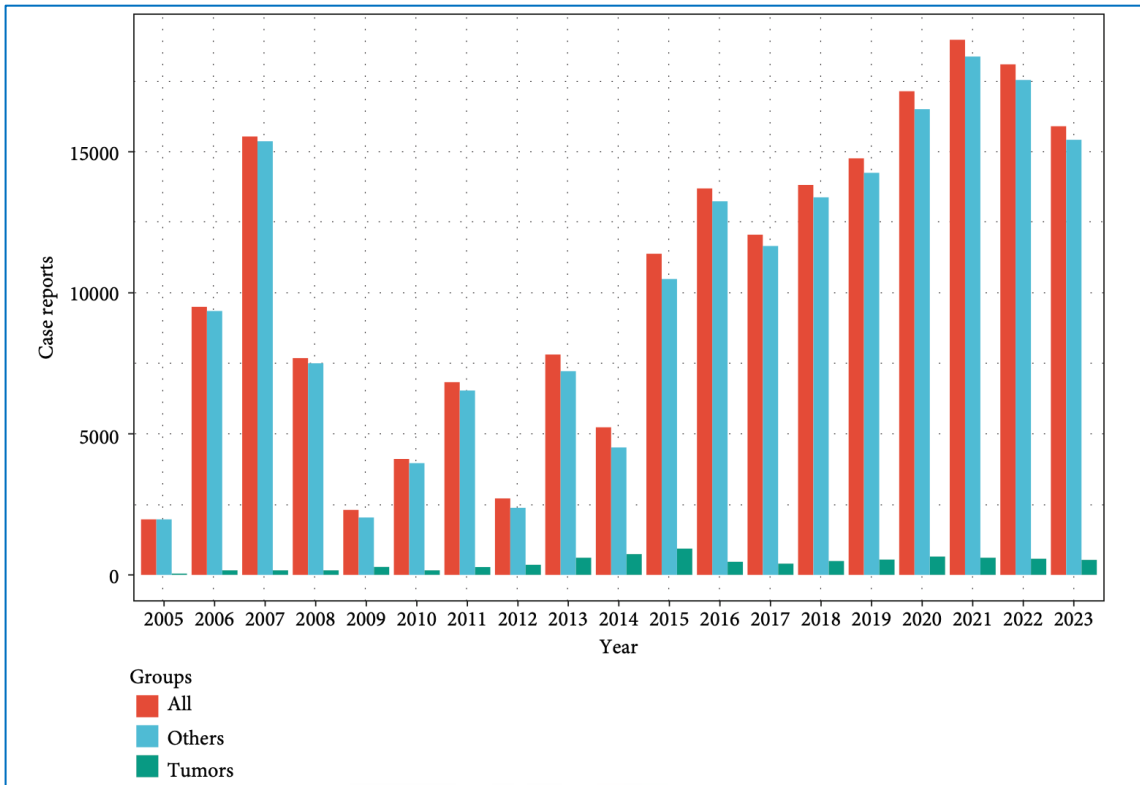
TABLE V. Continued							
	Tirzepatide				Dulaglutide		
	N	PRR (95% two-sided CI)	ROR (95% two-sided CI)		N	PRR (95% two-sided CI)	ROR (95% two-sided CI)
Rhinorrhea	11	0.27 (0.15–0.48)	0.27 (0.15–0.48)	44	0.32 (0.24–0.43)	0.32 (0.24–0.43)	
Nasopharyngitis	59	0.50 (0.38–0.64)	0.49 (0.38–0.64)	234	0.61 (0.53–0.69)	0.60 (0.53–0.69)	
Oropharynx/Larynx							
Throat tightness	7	0.59 (0.28–1.23)	0.59 (0.28–1.23)	34	0.69 (0.49–0.96)	0.69 (0.49–0.96)	
Throat irritation	6	0.24 (0.11–0.54)	0.24 (0.11–0.54)	56	0.65 (0.50–0.85)	0.65 (0.50–0.85)	
Dysphagia	13	0.26 (0.15–0.44)	0.26 (0.15–0.44)	136	0.76 (0.65–0.90)	0.76 (0.65–0.90)	
Dysphonia	20	0.65 (0.42–1.01)	0.65 (0.42–1.01)	145	1.24 (1.06–1.46)	1.24* (1.06–1.46)	
Dry mouth	46	1.24 (0.93–1.66)	1.24 (0.93–1.66)	157	1.06 (0.91–1.24)	1.06 (0.91–1.24)	
Dysgeusia	31	0.90 (0.63–1.28)	0.90 (0.63–1.28)	148	1.43 (1.22–1.68)	1.43* (1.22–1.68)	
GERD	129	3.69* (3.10–4.39)	3.71* (3.11–4.42)	499	3.53* (3.23–3.86)	3.55* (3.25–3.88)	
Otologic							
Tinnitus	4	0.18 (0.07–0.48)	0.18 (0.07–0.47)	40	0.45 (0.33–0.62)	0.45 (0.33–0.62)	
Hearing disability	0	–	–	1	–	–	
Vertigo	22	0.84 (0.55–1.28)	0.84 (0.55–1.28)	116	0.93 (0.77–1.11)	0.93 (0.77–1.12)	
Ear pain	4	0.39 (0.15–1.05)	0.39 (0.15–1.05)	9	0.24 (0.13–0.47)	0.24 (0.13–0.47)	
Other							
Facial paralysis	0	–	–	7	0.35 (0.17–0.73)	0.35 (0.17–0.73)	
Bell's palsy	0	–	–	12	1.43 (0.81–2.53)	1.43 (0.81–2.53)	
Anaphylactic reaction	15	0.50 (0.30–0.83)	0.50 (0.30–0.83)	46	0.46 (0.34–0.61)	0.46 (0.34–0.61)	
Face swelling	10	0.35 (0.19–0.64)	0.35 (0.19–0.64)	81	0.67 (0.54–0.83)	0.67 (0.54–0.83)	
Medullary thyroid carcinoma	2	–	–	17	26.23* (15.97–43.08)	26.23* (15.97–43.10)	
Papillary thyroid carcinoma	6	7.63* (3.35–17.37)	7.63* (3.35–17.38)	18	5.04* (3.16–8.03)	5.04* (3.16–8.03)	
*Signals exceeding thresholds for statistical significance.							

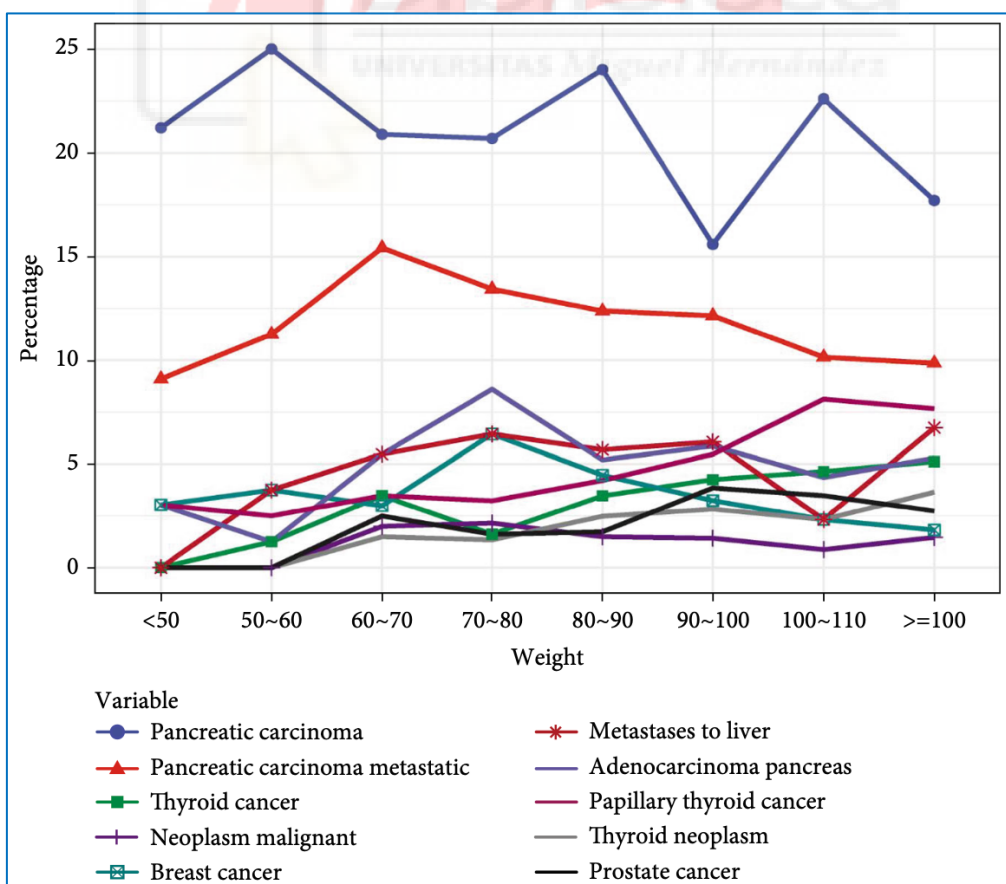
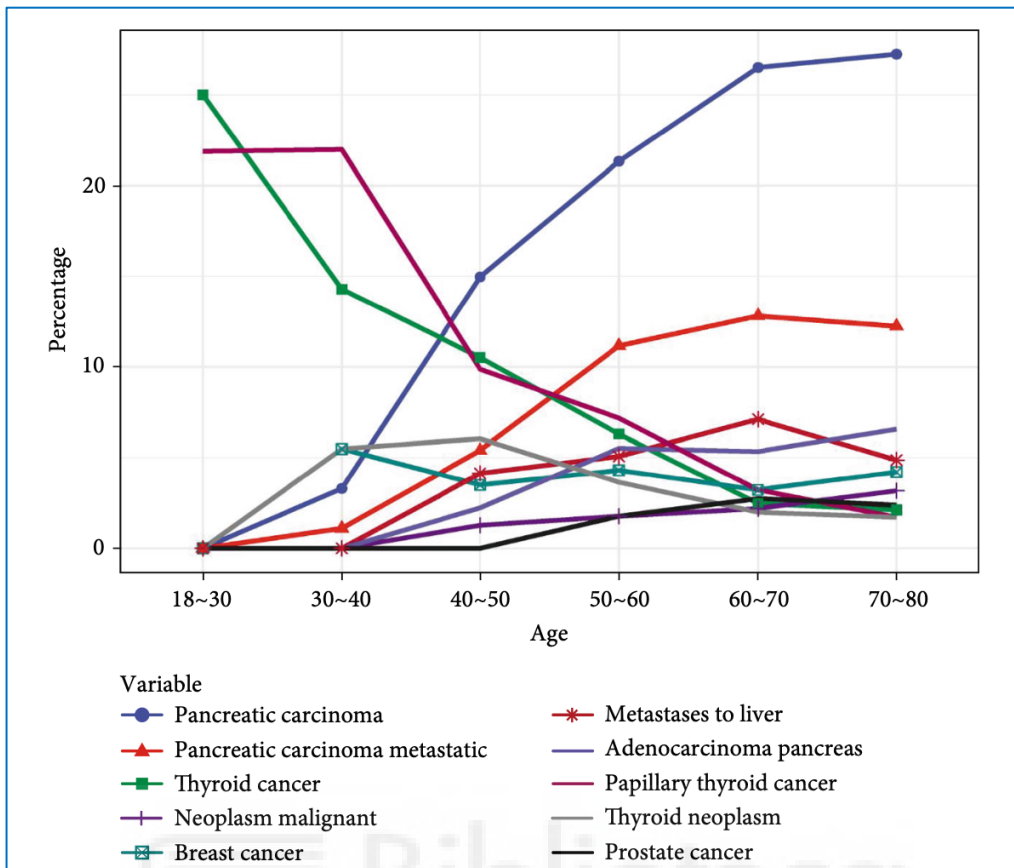
*Signals exceeding thresholds for statistical significance.

Anexo 9: Fuente de datos: Li Z et al. (2026). *J Diabetes Res.* 2026;2026:e8893769.

TABLE 1: ADEs associated with GLP-1RAs identified 25 SOC.

SOC	Case reports	ROR (95% CI)	PRR (95% CI)	Chi-square	IC (IC025)	EBGM (EBGM05)
Gastrointestinal disorders	110,451	2.83 (2.81, 2.85)	2.44 (2.44, 2.44)	100,487.93	1.27 (1.26)	2.4 (2.39)
Investigations	80,126	2.73 (2.71, 2.75)	2.46 (2.46, 2.46)	72,488.35	1.28 (1.27)	2.43 (2.41)
Metabolism and nutrition disorders	25,236	2.27 (2.25, 2.3)	2.21 (2.17, 2.25)	16,743.81	1.13 (1.11)	2.18 (2.16)
Injury, poisoning, and procedural complications	64,605	1.4 (1.39, 1.41)	1.35 (1.35, 1.35)	6356.3	0.43 (0.42)	1.34 (1.34)
General disorders and administration site conditions	108,764	1.21 (1.2, 1.22)	1.17 (1.17, 1.17)	3112.11	0.22 (0.21)	1.16 (1.16)
Endocrine disorders	1186	0.89 (0.84, 0.94)	0.89 (0.84, 0.94)	16.56	-0.17 (-0.25)	0.89 (0.85)
Hepatobiliary disorders	3627	0.75 (0.72, 0.77)	0.75 (0.72, 0.78)	308.1	-0.41 (-0.46)	0.75 (0.73)
Eye disorders	7985	0.74 (0.72, 0.76)	0.74 (0.73, 0.75)	713.26	-0.42 (-0.45)	0.75 (0.73)
Ear and labyrinth disorders	1665	0.72 (0.68, 0.75)	0.72 (0.69, 0.75)	184.64	-0.47 (-0.54)	0.72 (0.69)
Nervous system disorders	30421	0.64 (0.63, 0.65)	0.66 (0.65, 0.67)	5732.39	-0.59 (-0.61)	0.66 (0.66)
Renal and urinary disorders	5607	0.55 (0.54, 0.57)	0.56 (0.55, 0.57)	1999.96	-0.84 (-0.87)	0.56 (0.55)
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (incl cysts and polyps)	7457	0.5 (0.49, 0.51)	0.5 (0.49, 0.51)	3702.71	-0.98 (-1.01)	0.51 (0.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	13,753	0.46 (0.45, 0.47)	0.48 (0.47, 0.49)	8375.8	-1.06 (-1.09)	0.48 (0.47)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	11,520	0.39 (0.38, 0.39)	0.4 (0.39, 0.41)	10,890.28	-1.31 (-1.34)	0.4 (0.4)
Cardiac disorders	5509	0.37 (0.36, 0.38)	0.38 (0.37, 0.39)	5747.34	-1.39 (-1.43)	0.38 (0.37)
Infections and infestations	10,835	0.37 (0.36, 0.38)	0.38 (0.37, 0.39)	11,216.41	-1.37 (-1.4)	0.39 (0.38)
Immune system disorders	2206	0.37 (0.35, 0.38)	0.37 (0.36, 0.38)	2385.64	-1.42 (-1.49)	0.37 (0.36)
Surgical and medical procedures	2532	0.35 (0.34, 0.37)	0.36 (0.35, 0.37)	2981.95	-1.48 (-1.54)	0.36 (0.35)
Psychiatric disorders	11,234	0.35 (0.34, 0.35)	0.36 (0.35, 0.37)	13,404.99	-1.46 (-1.48)	0.36 (0.36)
Vascular disorders	3916	0.33 (0.32, 0.34)	0.33 (0.32, 0.34)	5351.21	-1.58 (-1.62)	0.33 (0.33)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	8649	0.32 (0.32, 0.33)	0.34 (0.33, 0.35)	11,909.21	-1.56 (-1.59)	0.34 (0.33)
Reproductive system and breast disorders	1390	0.3 (0.29, 0.32)	0.31 (0.29, 0.33)	2193.27	-1.7 (-1.77)	0.31 (0.3)
Pregnancy, puerperium, and perinatal conditions	276	0.12 (0.1, 0.13)	0.12 (0.11, 0.13)	1841.34	-3.08 (-3.25)	0.12 (0.11)
Blood and lymphatic system disorders	960	0.1 (0.1, 0.11)	0.11 (0.1, 0.12)	7405.98	-3.23 (-3.32)	0.11 (0.1)
Congenital, familial, and genetic disorders	139	0.08 (0.07, 0.1)	0.08 (0.07, 0.09)	1429.25	-3.59 (-3.83)	0.08 (0.07)







UNIVERSITAS
Miguel Hernández