

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 21, núm. 3 mayo - junio 2023



Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Análogos del GLP-1 para perder peso. ¿Conocemos sus riesgos?
- Comunicaciones sobre riesgos a medicamentos notificados por la AEMPS
- Otras informaciones sobre seguridad

Análogos del GLP-1 para perder peso. ¿Conocemos sus riesgos? ■

Los análogos del GLP-1 o agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (ARGLP-1) son un grupo de fármacos que imitan la acción de una hormona conocida como GLP-1. Esta hormona se libera en el intestino y su función principal es aumentar la producción de insulina y disminuir la producción de glucagón, lo cual conduce a una reducción de los niveles de glucosa en sangre. Además, los ARGLP-1 tienen un efecto saciante, dado que retrasan el vaciamiento gástrico, reducen el hambre y, en consecuencia, se produce una pérdida de peso.¹

Actualmente, el grupo de ARGLP-1 lo forman cinco principios activos: semaglutida, dulaglutida, liraglutida, lixisenatida y exenatida. Estos medicamentos se utilizan para tratar la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2). Según las reco-

mendaciones del Programa de armonización farmacoterapéutica del Consejo Asesor de Medicación de la Atención Primaria y Comunitaria y Atención Especializada, los pacientes tributarios de recibir un ARGLP-1—siendo de elección la dulaglutida o la liraglutida— son personas adultas, tratadas con dos hipoglucemiantes, que no tienen un buen control de la glucemia y a las cuales no se les puede administrar insulina. El tratamiento se tiene que complementar con dieta y ejercicio.² En este sentido, y en relación con su financiación, se ha acordado que, a partir de la información disponible, los ARGLP-1 están financiados para el tratamiento de la DM2 en pacientes tratados con otros hipoglucemiantes y que tienen un IMC ≥ 30 kg/m².^{2,3} Estos medicamentos requieren receta médica para su dispensación en la farmacia y, además, necesitan validación sanitaria para su financiación.

La administración de estos medicamentos es por vía subcutánea y desde el año 2020 está disponible el primer ARGLP-1 de administra-

ción por vía oral —▼Rybelsus® (semaglutida) —. Este medicamento, sin embargo, presenta una serie de condicionantes que pueden dificultar su uso: la semaglutida oral se tiene que tomar en ayunas, con 120 ml de agua, y hay que esperar media hora para tomar alimentos o cualquier otro medicamento. Se ha observado una elevada variabilidad intraindividual e interindividual de los niveles plasmáticos.^{4,5}

En la tabla 1 se presentan las principales características de los diferentes ARGLP-1.

Varios estudios han mostrado que los ARGLP-1 tienen beneficios, principalmente en pacientes diabéticos y obesos o con sobrepeso, siempre que se complementen con medidas no farmacológicas como, por ejemplo, el ejercicio y una dieta equilibrada como la mediterránea. Este efecto favorable sobre la pérdida de peso ha propiciado un aumento de consu-

Tabla 1. Características de los ARGLP-1

Principio activo	Nombre comercial	Vía y frecuencia de administración	Indicación autorizada	Indicación financiada
Semaglutida	▼ Ozempic®	Subcutánea Semanal	DM2 (en monoterapia o en combinación)	DM2 en combinación con otros hipoglucemiantes e IMC ≥ 30 kg/m ²
	▼ Rybelsus®	Oral Diaria	DM2 (en monoterapia o en combinación)	DM2 en combinación con otros hipoglucemiantes e IMC ≥ 30 kg/m ²
	▼ Wegovy®*	Subcutánea Semanal	Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) o sobrepeso (≥ 27 kg/m²) con comorbilidad asociada	No comercializado
Liraglutida	Saxenda®	Subcutánea Diaria	Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) o sobrepeso (≥ 27 kg/m²) con comorbilidad asociada	No financiado
	Victoza®	Subcutánea Diaria	DM2 (en monoterapia o en combinación)	DM2 en combinación con otros hipoglucemiantes e IMC ≥ 30 kg/m ²
Lixisenatida	Lyxumia®	Subcutánea Diaria	DM2 (en combinación)	DM2 en combinación con otros hipoglucemiantes e IMC ≥ 30 kg/m ²
Dulaglutida	Trulicity®	Subcutánea Semanal	DM2 (en monoterapia o en combinación)	DM2 en combinación con otros hipoglucemiantes e IMC ≥ 30 kg/m ²
Exenatida	Byetta®	Subcutánea Cada 12 horas	DM2 (en combinación)	DM2 en combinación con otros hipoglucemiantes e IMC ≥ 30 kg/m ²

mo de este grupo de fármacos entre los pacientes obesos.⁶

Sólo dos especialidades de ARGLP-1 —Saxenda® (liraglutida) y —▼Wegovy® (semaglutida) — están autorizadas para la pérdida de peso en pacientes con obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) o sobrepeso (≥ 27 kg/m²) con al menos una co-

morbilidad asociada, en combinación con dieta hipocalórica y un aumento de la actividad física.^{2,3,4} Saxenda® se administra diariamente y no está financiada, mientras que —▼Wegovy® es de administración semanal y todavía no está comercializada.^{7,8}

El uso de ARGLP-1 para la pérdida de peso

entre la gente famosa los ha hecho populares en las redes sociales.^{9,10} Este hecho ha disparado la demanda de estos medicamentos fuera de las indicaciones autorizadas —especialmente ▼Ozempic®—, hasta el punto de ocasionar problemas de suministro. En octubre de 2022 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una nota informativa donde recomendaba que se priorizara el uso de ▼Ozempic® y Trulicity® de acuerdo con las condiciones autorizadas (control de la glucemia en pacientes con DM2) y que, en la medida de lo posible, no se iniciaran nuevos tratamientos. En caso de que se presente un problema de suministro, se recomienda sustituir el tratamiento por alguno de los medicamentos disponibles del mismo grupo terapéutico.¹¹

En general, el perfil de efectos adversos de todos los ARGLP-1 es comparable y las reacciones adversas más frecuentes son las gastrointestinales —náuseas, vómitos, diarreas y estreñimiento—, que se han relacionado con la activación de los receptores GLP-1 centrales y periféricos, y con el retraso del vaciamiento gástrico.⁶

También se han descrito cefalea, reacciones en el lugar de inyección, hipersensibilidad y elevación de las enzimas hepáticas, así como con un posible incremento del riesgo de colelitiasis y neoplasias malignas. También pueden causar pancreatitis. El riesgo de hipoglucemia es bajo, pero aumenta cuando estos fármacos se combinan con insulina o con sulfonilureas. Se ha visto un aumento de las complicaciones de la retinopatía diabética. En pacientes de edad avanzada se tienen que utilizar con precaución por falta de datos.

Se desconoce la seguridad de estos fármacos a largo plazo, sobre todo en pacientes no diabéticos, por lo cual es importante utilizarlos únicamente en las indicaciones aprobadas. El Plan de gestión de riesgos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) incluye las neoplasias (malignas y benignas) y la retinopatía diabética.¹²

Los ARGLP-1 no están recomendados en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 (DM1), enfermedad renal terminal, enfermedad gastrointestinal grave, antecedentes de pancreatitis o cáncer de páncreas, o antecedentes de cáncer medular de tiroides. Tampoco se recomiendan en mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Por su perfil de toxicidad, se recomienda realizar un seguimiento de los pacientes tratados. Previamente al inicio del tratamiento con un ARGLP-1, se recomienda valorar el cumplimiento del tratamiento hipoglucemiante previo, el HbA1c, el peso corporal y el IMC, así como la función renal y hepática, y una evaluación oftalmológica. Durante el tratamiento se recomienda monitorizar los aspectos anteriormente mencionados 1-3 meses después del inicio del tratamiento y, posteriormente, cada 6 meses. Hay que prestar atención también a la aparición de reacciones adversas —trastornos gastrointestinales, reacciones en el lugar de inyección, aumento de las enzimas hepáticas— y a las reacciones de hipersensibilidad, así como a posibles ingresos por complicaciones de la diabetes.³

■ Notificaciones de sospechas de reacciones adversas con ARGLP-1

En la tabla 2 se presentan las principales características de las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a semaglutida y liraglutida —los ARGLP-1 susceptibles de ser utilizados para la pérdida de peso— y a dulaglutida recibidas en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña (CFVCAT) y en el conjunto del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) desde su comercialización hasta el 31 de marzo de 2023.

Durante este periodo, en el SEFV-H se han recibido 160 notificaciones con liraglutida, 122 con dulaglutida y 104 con semaglutida. En Cataluña se han recibido 28 notificaciones con liraglutida, 10 con semaglutida y 8 con dulaglutida.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas, que suponen un 50% del total,

han sido los trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos y dolor abdominal), seguidas de las neurológicas (cefalea y mareo) y los

Tabla 2. Notificaciones de sospechas de reacciones adversas al CFVCAT y al SEFV-H

	Semaglutida		Liraglutida		Dulaglutida	
	CFVCAT	SEFV-H	CFVCAT	SEFV-H	CFVCAT	SEFV-H
Número de notificaciones	10	104	28	160	8	122
Sexo	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Mujeres	6 (60)	55 (52,9)	17 (60,7)	99 (61,9)	6 (75)	65 (53,3)
Hombres	4 (40)	48 (46,2)	11 (39,3)	58 (36,3)	2 (25)	56 (45,9)
Desconocido	-	1 (1)	-	3 (1,9)	-	1 (0,8)
Gravedad de la reacción	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
No grave	1 (10)	70 (67,3)	20 (71,4)	96 (60)	4 (50)	92 (75,4)
Grave	9 (90)	34 (32,7)	8 (28,6)	64 (40)	4 (50)	30 (24,6)
Número de reacciones adversas	17	228	48	299	18	272
Tipo	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Gastrointestinales	8 (47)	122 (53,5)	30 (62,5)	137 (45,8)	7 (38,9)	146 (53,7)
Generales y lugar de administración	2 (11,8)	16 (7)	2 (4,2)	36 (12)	2 (11,1)	28 (10,3)
Metabolismo y nutrición	1 (5,9)	21 (9,2)	1 (2,1)	12 (4)	3 (16,7)	23 (8,4)
Cutáneas	1 (5,9)	11 (4,8)	3 (6,2)	23 (7,7)	-	20 (7,3)
Neurológicas	-	19 (8,3)	3 (6,2)	23 (7,7)	3 (16,7)	19 (7)
Cardíacas	-	3 (1,3)	-	6 (2)	-	8 (3)
Respiratorias	-	1 (0,4)	-	5 (1,7)	-	8 (3)
Neoplasias	-	1 (0,4)	1 (2,)	7 (2,3)	2 (11,1)	3 (1,1)
Hepatobiliares	-	3 (1,3)	1 (2,1)	6 (2)	-	3 (1,1)
Infecciones	1 (5,9)	1 (0,4)	1 (2,1)	5 (1,7)	-	3 (1,1)
Musculoesqueléticas	-	5 (2,2)	-	7 (2,3)	1 (0,3)	3 (1,1)
Psiquiátricas	1 (5,9)	4 (1,7)	1 (2,1)	3 (1)	-	3 (1,1)
Renales y urinarias	2 (11,8)	4 (1,7)	-	5 (1,7)	-	2 (0,7)
Oculares	-	3 (1,3)	-	2 (0,7)	-	-

trastornos generales y en la zona de inyección. La mayoría de los pacientes se recuperaron (50,5%) o estaban en recuperación (20,7%) en el momento de la evaluación del caso.

Entre los trastornos gastrointestinales, destacan 27 casos de pancreatitis (14 con liraglutida, 9 con semaglutida y 4 con dulaglutida).

El trastorno del metabolismo más frecuentemente notificado es la disminución del apetito (14 con dulaglutida, 11 con semaglutida y 5 con liraglutida).

También se han notificado 6 hipoglucemias (2 con semaglutida, 2 con liraglutida y 2 con dulaglutida). Con respecto a las acidosis metabólicas, se han recibido 4 casos (2 con semaglutida y 1 con liraglutida y 1 con dulaglutida) y 2 casos de cetoacidosis diabética (1 con liraglutida y 1 con semaglutida).

Se han notificado 11 sospechas de neoplasias, 10 neoplasias pancreáticas (6 con liraglutida, 3 con dulaglutida y 1 con semaglutida) y una neoplasia de mama con liraglutida.

Con respecto a los trastornos hepatobiliares,

se han notificado 5 hepatitis (3 con liraglutida y 2 con semaglutida), 3 colelitiasis (2 con dulaglutida y 1 con semaglutida), 2 colestasis (1 con liraglutida y 1 con dulaglutida) y 1 colecistitis con liraglutida.

Desde el punto de vista renal, destacan 8 insuficiencias renales: 3 con semaglutida, 3 con liraglutida y 2 con dulaglutida. También una retención urinaria con semaglutida y un cólico renal con liraglutida.

Entre los trastornos cardíacos notificados, los más frecuentes han sido 7 taquicardias (4 con liraglutida, 2 con semaglutida y 1 con dulaglutida) y 3 fibrilaciones auriculares (2 con dulaglutida y 1 con liraglutida).

■ Conclusiones

Los ARGLP-1 —semaglutida, dulaglutida, liraglutida, lixisenatida y exenatida— son medicamentos para el tratamiento de la DM2, conjuntamente con dieta y ejercicio. En general, se recomiendan en adultos tratados con dos hipoglucemiantes y control de la glucemia inadecuado, cuando la insulinización no se considera apropiada.

Hay que recordar que el único ARGLP-1 comercializado con la indicación para la pérdida de peso en pacientes con obesidad o sobrepeso con comorbilidad asociada es Saxenda® (liraglutida).

No se tienen que utilizar fuera de las indicaciones autorizadas, tanto por el riesgo de toxicidad como por el problema de suministro que pueden ocasionar.

Las reacciones adversas a este grupo de medicamentos son principalmente gastrointestinales, en la zona de inyección y cefalea, pero también se han notificado casos de pancreatitis y colelitiasis. Preocupa también el posible riesgo de neoplasias (malignas y benignas), afectación hepática y retinopatía diabética.

Para detectar las reacciones adversas a medicamentos (RAM) de este grupo farmacológico se recomienda hacer un seguimiento antes y durante el tratamiento, especialmente renal, hepático y oftalmológico.

Con el fin de aportar más conocimiento sobre la toxicidad de los ARGLP-1 y contribuir a hacer un uso más seguro de ellos, destacamos la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a estos medicamentos mediante la [Tarjeta Amarilla](#).

■ Referencias bibliográficas

1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de semaglutida (Ozempic®) en diabetes mellitus tipo 2. IPT, 20/2019. Disponible a: <<https://www.aemps.gob.es>>
2. Programa d'harmonització del tractament farmacològic de la diabetes mellitus tipus 2. Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada Versió del 6 de juny de 2019. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019. Disponible a: <<https://catsalut.gencat.cat>>
3. Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús dels agonistes del receptor similar al glucagó-1 (ARGLP1) per al tractament de la diabetes mellitus tipus 2; 2020. Disponible a: <<https://catsalut.gencat.cat>>
4. Informe de Posicionamiento Terapéutico de semaglutida oral (Rybelsus®) en la diabetes mellitus tipo 2. IPT, 65/2021. Disponible a: <<https://www.aemps.gob.es>>
5. Semaglutida oral per al tractament de la diabetes mellitus tipus 2. Resum d'avaluació. Disponible a: <<https://catsalut.gencat.cat>>
6. Zhou Y, Chen M, Liu L, Chen Z. Difference in Gastrointestinal Risk Associated with Use of GLP-1 Receptor Agonists: A Real-World Pharmacovigilance Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:155-63. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>>
7. AEMPS. Ficha técnica de Liraglutida (Saxenda®).

Disponible a: <<https://cima.aemps.es>>

8. AEMPS. Ficha técnica de Semaglutida (Wegovy®).

Disponible a: <<https://cima.aemps.es>>

9. OCU: Inyecciones para adelgazar: riesgos y eficacia.

Disponible a: <<https://www.ocu.org>>

10. El País. Ozempic, las inyecciones que prometen acabar con la obesidad y que arrasan en el mercado negro; 29 de marzo de 2023. Disponible a: <<https://elpais.com>>

11. Nota informativa de la AEMPS. La AEMPS emite recomendaciones para evitar o paliar problemas de suministro con los medicamentos análogos del GLP-1; 15 de noviembre de 2022. Disponible a: <<https://www.aemps.gob.es>>

12. EMA. Pla de gestió de riscos de Wegovy. Disponible a: <<https://www.ema.europa.eu>>

Comunicaciones sobre riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Nota informativa (fecha y enlace) Textos completos de estas comunicaciones	Riesgos	Recomendaciones
La AEMPS informa sobre el cambio de la expresión de dosis en los medicamentos que contienen gentamicina en solución inyectable y para perfusión 23 de mayo 2023 Alerta de seguridad con referencia 2023057	Los medicamentos que contienen gentamicina sulfato en solución inyectable y perfusión (Genta Gobens) han cambiado, recientemente, la expresión de la dosis, que pasa a expresarse en mg/ml. El motivo de este cambio es la adaptación a la normativa europea.	Para evitar errores de medicación, hay que tener presente que la composición de los viales de Genta Gobens no ha variado. Los viales contienen la misma cantidad de fármaco y la misma concentración que antes del cambio de expresión de la dosis en el nombre.
La AEMPS actualiza la información sobre crizanlizumab (Adakveo®): recomendación de retirada de la autorización de comercialización. 7 de junio 2023 Alerta de seguridad con referencia 2023067	La EMA recomienda la retirada del mercado de crizanlizumab (Adakveo®) después de que la evaluación de los resultados del estudio STAND no ha confirmado un beneficio clínico en la prevención de las crisis vasooclusivas asociadas a la anemia de células falciformes. En este estudio se ha observado una tasa más elevada de efectos secundarios graves relacionados con el tratamiento en comparación con placebo. La EMA ha concluido que el balance relación beneficio-riesgo de este medicamento ya no es favorable y recomienda su retirada.	No se tienen que iniciar nuevos tratamientos con crizanlizumab. Hay que informar a los pacientes que reciben este medicamento, sobre las alternativas terapéuticas disponibles.

Otras informaciones sobre seguridad ■

Fluoroquinolonas de uso sistémico o inhalado: recordatorio de las restricciones de uso

Los laboratorios fabricantes de los antibióticos del grupo de las fluoroquinolonas (ciprofloxacino, delafloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino y ofloxacino), de acuerdo con la EMA y la AEMPS, informan a los profesionales sanitarios que algunos estudios recientes sugieren que las fluoroquinolonas se prescriben fuera de las indicaciones recomendadas. Les recuerda que las fluoroquinolonas sistémicas e inhaladas se asocian a reacciones adversas muy graves, incapaci-

tantes, de larga duración y potencialmente irreversibles que afectan, principalmente, a los sistemas musculoesquelético y nervioso, y que, por lo tanto, estos medicamentos sólo se tienen que prescribir para las indicaciones autorizadas y después de haber hecho una cuidadosa evaluación de los beneficios y los riesgos en cada paciente.

[Comunicación dirigida a los profesionales sanitarios](#)

©2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Clara Pareja Rosell

Comité editorial: Carmen Asensio, Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Núria Garcia, Anna Jambriana, Maria Perelló y Neus Rams

Conflicto d'interés: Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones y bajas: a la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Depósito Legal B-6420-2003

La reproducción total o parcial de esta publicación, se debe solicitar a la Secretaria Técnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o a través de la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat> 