



Universidad de Valladolid

REACCIONES ADVERSAS DE LOS ANTIDIABÉTICOS ANÁLOGOS DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 (aGLP-1)

**ANÁLISIS DE LOS CASOS NOTIFICADOS
A FARMACOVIGILANCIA EN CASTILLA Y LEÓN**



Elisa Marina Samaniego Cordero

Tutora: María Sainz Gil

Departamento: Biología Celular, Genética, Histología y Farmacología

Grado en Medicina

Trabajo de Fin de Grado

Curso 2023-2024

RESUMEN

La diabetes y la obesidad son enfermedades altamente prevalentes, tanto a nivel mundial como en España, lo que supone un elevado consumo de fármacos antidiabéticos, y en concreto de los aGLP-1. Algunos aGLP-1, especialmente la semaglutida, han experimentado recientemente un aumento de popularidad con el consecuente aumento de consumo, tanto dentro como fuera de su indicación en ficha técnica, provocando que en los últimos meses se hayan documentado nuevas reacciones adversas.

El objetivo de este estudio es analizar los casos notificados al Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) a fármacos del grupo de los antidiabéticos análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1).

Para ello, se realizará un estudio observacional descriptivo en la base de datos FEDRA del SEFV-H, de todos los casos de sospechas de reacciones adversas notificadas de forma espontánea, ocurridas en Castilla y León, donde alguno de los fármacos sospechosos sea del grupo de los aGLP-1 (exenatida, liraglutida, lixisenatida, dulaglutida o semaglutida), notificadas desde la fecha de autorización del primer aGLP-1 en España (04/04/2007) hasta la actualidad (15/12/2023).

Se identificaron 50 casos de sospechas de reacciones adversas notificados y ocurridos en Castilla y León. Los principios activos con mayor número de casos notificados fueron la liraglutida, semaglutida y dulaglutida, pudiendo deberse a su creciente popularidad. Las RAM más frecuentemente notificadas fueron vómitos, náuseas, diarrea y dolor en la zona de inyección, en línea con las registradas en las fichas técnicas de estos fármacos. También se notificaron algunas RAM no registradas en las fichas técnicas de estos fármacos y que podrían representar nuevas señales. La mayoría de los casos notificados no fueron graves y la mayoría de los pacientes se habían recuperado en el momento de la notificación. La diabetes mellitus tipo 2 fue la indicación más frecuente, siendo menos frecuentes otras indicaciones como obesidad, control del peso y profilaxis cardiovascular. En algunos casos minoritarios los fármacos se usaron fuera de indicación, no siendo la mayoría de estos casos graves. El número de notificaciones de RAM relacionadas con los aGLP-1 se ha incrementado progresivamente desde la autorización del primer aGLP-1 hasta la actualidad, de forma especialmente notable para la semaglutida, probablemente debido a su creciente popularidad.

La farmacovigilancia es fundamental para la vigilancia y análisis de las RAM y el conocimiento de la seguridad de los fármacos.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
Diabetes tipo 2.....	4
Obesidad	5
Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)	5
Antidiabéticos análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1).....	5
Farmacovigilancia.....	6
JUSTIFICACIÓN	7
HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN.....	7
OBJETIVOS	8
Objetivo principal	8
Objetivos específicos.....	8
MATERIAL Y MÉTODO	8
Tipo y diseño del estudio	8
Población y muestra	8
Criterios de inclusión y exclusión.....	8
Fuentes de información	9
Análisis de datos.....	9
Nomenclatura	9
Consideraciones ético-legales.....	9
RESULTADOS	9
Características generales de los casos notificados.....	9
Tipos de RAM en los casos notificados.....	10
Gravedad y desenlace de los casos notificados	12
Indicaciones en los casos notificados, casos de uso fuera de indicación y gravedad de los mismos	13
Evolución temporal del número de casos notificados	14

DISCUSIÓN	15
Características generales de los casos notificados.....	15
Tipos de RAM en los casos notificados.....	15
Gravedad y desenlace de los casos notificados	16
Indicaciones en los casos notificados, casos de uso fuera de indicación y gravedad de los mismos	16
Evolución temporal del número de casos notificados	18
Dificultades y limitaciones del estudio	18
CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFÍA	19
ANEXOS	22
Anexo 1.....	22

INTRODUCCIÓN

Diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 es una enfermedad metabólica crónica y progresiva producida por una deficiencia relativa de insulina de origen multifactorial a la que contribuyen factores tanto genéticos como ambientales y cuyo inicio suele darse en la edad adulta, aunque la edad de inicio está disminuyendo con el aumento de la prevalencia de obesidad. Esta deficiencia relativa se explica por un desequilibrio entre la insulina producida y la requerida, debido a una disminución de la producción de insulina en las células beta pancreáticas y a un aumento de los requerimientos de insulina en los tejidos periféricos por una resistencia a la insulina, siendo variable la medida en que cada uno de estos factores contribuye a la fisiopatología de la enfermedad. En cualquier caso, la presencia sostenida de hiperglucemia va agravando la enfermedad, de manera que las necesidades terapéuticas van siendo mayores con el paso del tiempo. Se asocia frecuentemente con la obesidad y el aumento de adiposidad visceral, y con alteraciones metabólicas como el síndrome metabólico, con hiperinsulinemia, dislipidemia e hipertensión. Desencadena además complicaciones como la micro y macroangiopatía diabética. (1)

El tratamiento de esta entidad consiste fundamentalmente en las medidas higiénico-dietéticas y los antidiabéticos orales, entre los que se encuentran la metformina, las sulfonilureas, las glinidas, las glitazonas, los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 o aGLP-1, los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 o iDPP4 y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa o iSGLT-2, aunque algunos pacientes con enfermedad avanzada requieren además insulino-terapia. Este tratamiento se distribuye en cuatro escalones progresivos, subiendo de escalón cuando no existe buen control glucémico con el escalón previo, midiendo el control fundamentalmente mediante la HbA1c (% de hemoglobina glucosilada): el primero consiste en medidas higiénico-dietéticas y metformina, el segundo añade generalmente un segundo antidiabético oral con un mecanismo de acción diferente a la metformina, y el tercero añade otro antidiabético oral con mecanismo de acción diferente a los anteriores o insulina basal de acción larga, pudiendo añadir en este caso insulina de acción rápida postprandial si no hay buen control, aunque existen excepciones en las que en el primer escalón terapéutico se debe pautar un antidiabético oral diferente de metformina (si contraindicación o intolerancia), y excepciones en las que se debe iniciar directamente el segundo escalón (si HbA1c > 9.0%) o incluso el tercer escalón (si HbA1c > 10.0%, glucemias \geq 300 mg/dl o signos significativos de hiperglucemia). (2,3)

Obesidad

El sobrepeso se define comúnmente como la presencia de un IMC entre 25,0 y 29,9 kg/m² y la obesidad como la presencia de un IMC igual o superior a 30,0 kg/m² en adultos. En la población pediátrica, se considera sobrepeso u obesidad un percentil 95 o superior. En su desarrollo intervienen factores ambientales, especialmente un aumento de la ingesta calórica sobre el gasto calórico, factores hormonales y de señalización cerebral (especialmente hipotalámica) aferente y eferente y factores genéticos. La obesidad es causante de una serie de alteraciones metabólicas como el síndrome metabólico, con hiperinsulinemia, dislipidemia e hipertensión, y de complicaciones cardiovasculares, pulmonares, gastrointestinales, hepáticas, ginecológicas, reproductivas y tumorales entre otras. Además, se asocia frecuentemente con resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. (1)

La base del tratamiento consiste en la combinación de las medidas higiénico-dietéticas y las intervenciones psicológicas y conductuales con la terapia farmacológica pudiendo considerarse también la cirugía bariátrica en pacientes con un IMC igual o superior a 40. Entre los fármacos con indicación en la obesidad, se incluyen la combinación de naltrexona-bupropion, orlistat, y un antidiabético aGLP-1, la liraglutida. (4,5)

Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es un péptido de 30 aminoácidos sintetizado en las células L intestinales, por la acción de la proteasa prohormona convertasa 1, a partir de la proteína precursora del glucagón, proglucagón, que es escindida para formar tanto péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), como glicentina, polipéptido relacionado con la glicentina (GRPP), oxintomodulina y péptido similar al glucagón tipo 2 (GLP-2). El GLP-1 es secretado por las células L intestinales en respuesta al estímulo de la glucosa y las grasas de la dieta de la luz intestinal y por estimulación parasimpática. Ejerce su función al unirse al receptor de GLP-1, principalmente a nivel pancreático en los islotes pancreáticos, donde estimula directamente la producción y secreción de insulina dependiente de glucosa por las células beta, inhibe indirectamente la secreción de glucagón por las células alfa, y tiene efecto trófico sobre las células beta. También actúa enlenteciendo el vaciamiento gástrico a nivel gástrico y disminuyendo el apetito a nivel cerebral. Posteriormente es degradado por la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4), teniendo una vida media de 2 minutos. (1)

Antidiabéticos análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1)

Los antidiabéticos análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1) son agonistas del receptor de GLP-1, que se unen a este receptor obteniendo efectos similares a los del GLP-1 endógeno. Para evitar que se degraden tan rápido como el GLP-1 endógeno y aumentar su

vida media, se sintetizan artificialmente con una estructura parecida a la del péptido GLP-1 endógeno pero modificada de manera que resisten la degradación por la DPP4. (2)

Sus efectos son, por tanto, el aumento de la secreción de insulina dependiente de glucosa y la disminución de la secreción de glucagón, por lo que se produce una disminución de la glucemia y de la HbA1c, y el enlentecimiento del vaciamiento gástrico y la disminución del apetito, que da lugar a una disminución de la ingesta calórica y una pérdida ponderal. (2)

Estos efectos hipoglucemiantes y de disminución del apetito hacen que sean fármacos, como se menciona en los anteriores apartados de Diabetes y Obesidad, con indicación tanto en la diabetes tipo 2 como en la obesidad.

Los principios activos que se clasifican en este grupo de fármacos y que están comercializados actualmente en España son los siguientes: liraglutida (autorizado 07/2009), dulaglutida (autorizado 12/2014) y semaglutida (autorizado 08/2018). Además, recientemente han dejado de estar comercializados en España los siguientes: exenatida (autorizado 04/2007) y lixisenatida (autorizado 02/2013). (6)

Para los medicamentos que han sido comercializados en España con estos principios activos, la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) registra en las fichas técnicas como única indicación la diabetes mellitus tipo 2 con control inadecuado como complemento con dieta y ejercicio, excepto para uno de los medicamentos comercializados con liraglutida, para el que registra como únicas indicaciones la obesidad, y el sobrepeso con al menos una comorbilidad relacionada con el peso, como alteraciones de la glucemia (prediabetes o diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia o apnea obstructiva del sueño. (7–12)

Las reacciones adversas registradas por la AEMPS en las fichas técnicas de los medicamentos con cada principio activo se describen en las Tablas 1-5 del Anexo 1.

Farmacovigilancia

La farmacovigilancia es la ciencia y las actividades orientadas a la detección, análisis y prevención de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM). Cualquier medicamento puede producir una RAM, que es cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento. (13,14)

En España, es el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) a través de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, el que se encarga de reunir los casos de sospecha de RAM. Con este propósito, existen en España 17

centros autonómicos de farmacovigilancia, uno en cada comunidad autónoma, que analizan y registran en una base de datos común llamada FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas) las sospechas de RAM notificadas. Estas pueden ser notificadas tanto por profesionales sanitarios, directamente con el formulario 'tarjeta amarilla' o a través de los laboratorios farmacéuticos titulares de los medicamentos, como por los ciudadanos, a través de un profesional sanitario o mediante un formulario online en www.notificaRAM.es, que redirecciona automáticamente los casos a cada centro autonómico. El objetivo de estas actividades es advertir la aparición de nuevas señales, que son posibles riesgos no conocidos anteriormente o cambios en riesgos ya conocidos. La información recogida se discute en el Comité Técnico del SEFV-H. A través de este, la AEMPS recibe las nuevas señales y determina, con el asesoramiento del Comité de Seguridad de Medicamentos de uso Humano (CSMH), si se deben modificar las condiciones de autorización del medicamento. (14)

JUSTIFICACIÓN

La diabetes y la obesidad son enfermedades altamente prevalentes, tanto a nivel mundial como en España, lo que supone un elevado consumo de fármacos antidiabéticos, y en concreto de los aGLP-1. Algunos aGLP-1, especialmente la semaglutida, han experimentado recientemente un aumento de popularidad con el consecuente aumento de consumo, tanto dentro como fuera de su indicación (15). En España, este aumento de consumo ha supuesto que se haya llegado a situaciones de problemas de suministro, motivo que ha llevado a la AEMPS a emitir dos notas informativas al respecto (16,17). Por otra parte, este aumento de consumo también ha provocado que en los últimos meses se hayan documentado nuevas reacciones adversas a estos medicamentos (15,18). En este contexto, existe la posibilidad de que en España, y en concreto en Castilla y León, se haya modificado recientemente la frecuencia de notificación de las RAM conocidas, y también de que se puedan identificar nuevas RAM desconocidas hasta el momento, haciendo especialmente interesante su estudio.

HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

Algunas reacciones adversas a medicamentos no se identifican hasta tiempo después de que estos estén comercializados. La utilización de estos medicamentos por un número cada vez mayor de personas puede implicar la aparición de reacciones adversas desconocidas.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Analizar los casos notificados al Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) a fármacos del grupo de los antidiabéticos análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1).

Objetivos específicos

Conocer los efectos adversos notificados con más frecuencia para este grupo de fármacos. Conocer la evolución temporal de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas para este grupo de fármacos. Analizar la gravedad de los casos notificados. Analizar las características de los pacientes afectados. Analizar posibles factores de riesgo para las reacciones notificadas. Identificar, si las hubiera, posibles señales relacionadas con el uso de estos fármacos.

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo y diseño del estudio

Se realizará un estudio observacional descriptivo en la base de datos FEDRA del SEFV-H.

Población y muestra

La muestra incluirá todos los casos de sospechas de reacciones adversas notificadas de forma espontánea al SEFV-H, ocurridas en Castilla y León, donde alguno de los fármacos sospechosos sea del grupo de los aGLP-1 (exenatida, liraglutida, lixisenatida, dulaglutida o semaglutida), notificadas desde la fecha de autorización del primer aGLP-1 en España (04/04/2007) hasta la actualidad (15/12/2023).

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión serán, por tanto, que el caso se haya notificado de forma espontánea, que haya ocurrido en Castilla y León, que incluya entre los fármacos sospechosos alguno del grupo de los aGLP-1 (exenatida, liraglutida, lixisenatida, dulaglutida y semaglutida), y que se haya notificado desde la fecha de autorización del primer aGLP-1 en España (04/04/2007) hasta la actualidad (15/12/2023). No se restringirán los casos por otros criterios como sexo o edad.

Fuentes de información

Los datos para la realización de este estudio proceden de la base de datos FEDRA del SEFV-H, gestionada por la AEMPS.

Análisis de datos

Se llevará un análisis descriptivo de los datos obtenidos, obteniendo la mediana y el rango para las variables cuantitativas, y la frecuencia para las variables cualitativas. Los datos, tanto para la descripción de los casos como para el análisis, serán tratados con Excel.

Nomenclatura

Para nombrar las RAM se empleará la nomenclatura de MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), que incluye 5 niveles de jerarquía ascendente, donde varios términos de cada nivel son englobados por uno o varios términos del nivel siguiente: LLTs o “Lowest Level Terms” (términos empleados en la práctica clínica), PTs o “Preferred Terms” (descriptores únicos para cada concepto médico, englobando varios LLTs), HLTs o “High Level Terms” (conjuntos de PTs relacionados entre sí), HGLTs o “High Level Group Terms” (conjuntos de HLTs relacionados entre sí), y SOCs o “System Organ Classes” (grupos de HGLTs por etiología, lugar de manifestación o propósito). (19)

Consideraciones ético-legales

El trabajo se ha realizado con dictamen favorable del CEIm Área de Salud Valladolid Este.

La obtención de los datos de la base de datos FEDRA del SEFV-H se ha realizado tras informe de aceptación del SEFV-H. Los datos relativos a pacientes y a notificadores de esta base de datos son datos totalmente anonimizados, por lo que la confidencialidad de los ambos está garantizada. Los resultados, discusión y conclusiones de este estudio son únicamente los considerados por los autores, y no representan en ningún modo la posición del SEFV-H ni de la AEMPS respecto a este tema.

RESULTADOS

Características generales de los casos notificados

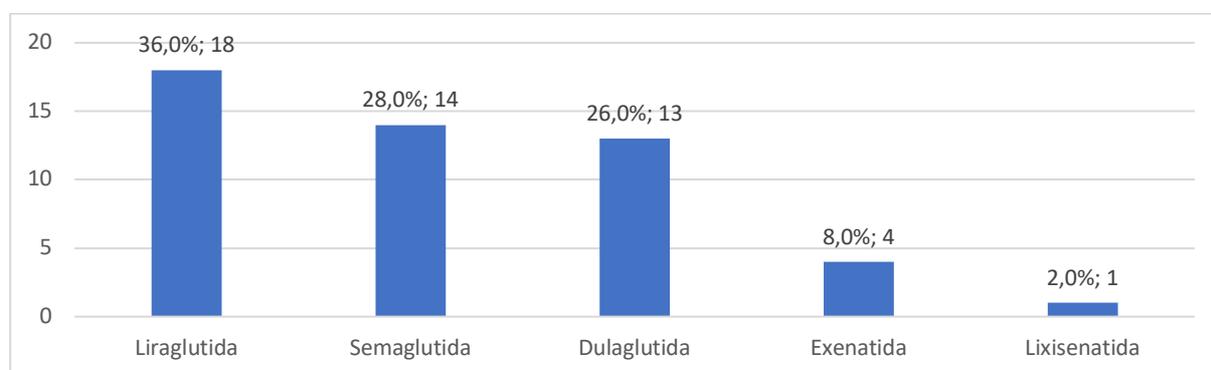
Con los criterios de inclusión y exclusión se identificaron 50 casos de sospechas de reacciones adversas notificados y ocurridos en Castilla y León. A continuación, se muestran las características generales de estos casos notificados en la Tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los casos notificados.

Características generales		Casos (n=50)
Tipo de notificador, n (%)	Médico	25 (41,0)
	Usuario	22 (36,1)
	Farmacéutico	8 (13,1)
	Profesional sanitario no especificado	6 (9,8)
Sexo, n (%)	Mujer	33 (66,0)
	Hombre	17 (34,0)
Edad (años), mediana [rango]		56,5 [30 - 84]
Grupo de edad, n (%)	Adulto (18-65 años)	34 (68,0)
	Mayor de 65 años	10 (20,0)
	Desconocido	6 (12,0)

Los principios activos sospechosos en los casos notificados se muestran en la Figura 1.

Figura 1. Distribución de los principios activos sospechosos en los casos notificados.



Tipos de RAM en los casos notificados

Las RAM notificadas se han clasificado en función de su SOC y de su PT, según el diccionario MedDRA. Se debe tener en cuenta que para un mismo paciente pueden haberse notificado varias PT. Todos los términos notificados relativos a la administración de dosis inadecuadas, la exposición accidental, el uso fuera de indicación, los problemas con el sistema de administración, y la percepción de baja eficacia, no han sido consideradas como RAM en el análisis de los datos, aunque sí sus consecuencias.

Las SOC notificadas para el grupo de los aGLP-1, de mayor a menor frecuencia absoluta y relativa, se muestran en la Figura 1 del Anexo 1.

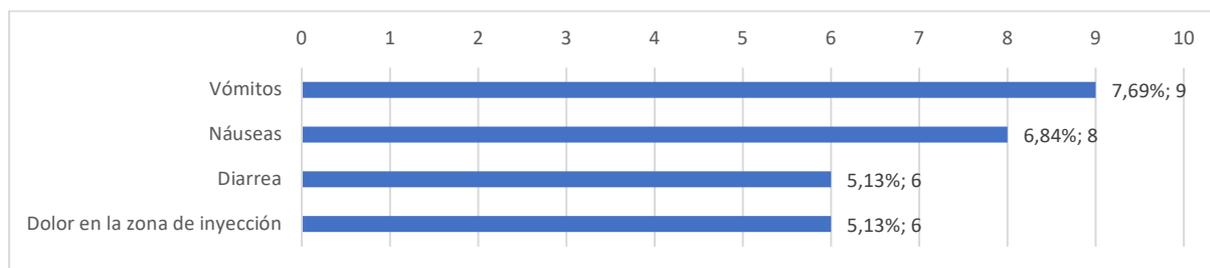
Las SOC notificadas con mayor frecuencia de notificación para el grupo de los aGLP-1 fueron, de mayor a menor frecuencia: trastornos gastrointestinales (29,35%; 27 casos) y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (19,57%; 18 casos).

En cuanto a las reacciones concretas, las PT notificadas para el grupo de los aGLP-1, de mayor a menor frecuencia absoluta y relativa, se muestran en la Tabla 2, y resumidas en la Figura 2.

Tabla 2. Distribución de las RAM notificadas, en función de su PT.

PT	n (%)	PT	n (%)
Vómitos	9 (7,69)	Exposición durante el embarazo	1 (0,85)
Náuseas	8 (6,84)	Exposición materna durante el embarazo	1 (0,85)
Diarrea	6 (5,13)	Extravasación en la zona de inyección	1 (0,85)
Dolor en la zona de inyección	6 (5,13)	Falta de saciedad	1 (0,85)
Uso de un medicamento fuera de indicación	4 (3,42)	Fatiga	1 (0,85)
Dolor abdominal	3 (2,56)	Gangrena	1 (0,85)
Eritema en la zona de inyección	3 (2,56)	Glucosa en sangre disminuida	1 (0,85)
Hiper glucemia	3 (2,56)	Hepatitis	1 (0,85)
Ansiedad	2 (1,71)	Hinchazón de cara	1 (0,85)
Apetito disminuido	2 (1,71)	Hiperfagia	1 (0,85)
Dispepsia	2 (1,71)	Hipertensión	1 (0,85)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	2 (1,71)	Hipotensión	1 (0,85)
Fármaco ineficaz	2 (1,71)	Induración de la zona de inyección	1 (0,85)
Malestar	2 (1,71)	Infección del tracto urinario	1 (0,85)
Mareo	2 (1,71)	Infección por Aeromonas	1 (0,85)
Pérdida de peso escasa	2 (1,71)	Lipasa elevada	1 (0,85)
Problema de omisión de dosis	2 (1,71)	Masa en la zona de inyección	1 (0,85)
Prurito en la zona de inyección	2 (1,71)	Mialgia	1 (0,85)
Aborto espontáneo	1 (0,85)	Nerviosismo	1 (0,85)
Amputación de dedo del pie	1 (0,85)	Obesidad	1 (0,85)
Amputación de pie	1 (0,85)	Pancreatitis	1 (0,85)
Apetito aumentado	1 (0,85)	Pancreatitis aguda	1 (0,85)
Artralgia	1 (0,85)	Pauta inadecuada de administración	1 (0,85)
Astenia	1 (0,85)	Peso disminuido	1 (0,85)
Boca seca	1 (0,85)	Presión arterial aumentada	1 (0,85)
Calcinosis	1 (0,85)	Problema con el sistema de administración	1 (0,85)
Calor en el lugar de inyección	1 (0,85)	Problema de calidad	1 (0,85)
Cáncer de colon	1 (0,85)	Reacción en la zona de inyección	1 (0,85)
Carcinoma pancreático	1 (0,85)	Sed disminuida	1 (0,85)
Cefalea	1 (0,85)	Sensación anormal	1 (0,85)
Colitis	1 (0,85)	Sobredosis	1 (0,85)
Complicación diabética	1 (0,85)	Taquicardia	1 (0,85)
Diarrea bacteriana	1 (0,85)	Trastorno respiratorio	1 (0,85)
Distensión abdominal	1 (0,85)	Urticaria	1 (0,85)
Dolor en la zona superior del abdomen	1 (0,85)	Vaciamiento gástrico alterado	1 (0,85)
Erupción	1 (0,85)	Visión borrosa	1 (0,85)
Estreñimiento	1 (0,85)		

Figura 2. Distribución de las RAM notificadas más frecuentes, en función de su PT.



Las PT notificadas con mayor frecuencia de notificación para el grupo de los aGLP-1 fueron, de mayor a menor frecuencia: vómitos (7,69%; 9 casos), náuseas (6,84%; 8 casos), diarrea (5,13%; 6 casos), y dolor en la zona de inyección (5,13%; 6 casos).

Las PT notificadas, de mayor a menor frecuencia absoluta y relativa, por principios activos, se muestran en la Figura 2 del Anexo 1.

Las RAM notificadas para cada aGLP-1 y no registradas en su ficha técnica, que podrían representar nuevas señales, se muestran en la tabla 3. (7–12)

Tabla 3. RAM notificadas y no registradas en ficha técnica por principio activo.

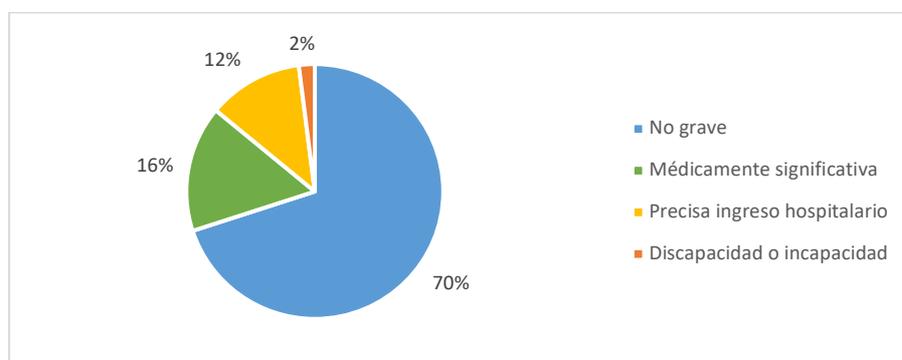
Liraglutida	Semaglutida	Dulaglutida	Exenatida	Lixisenatida
Amputación de pie	Hiperglucemia	Amputación de	Aborto espontáneo	Calcinosis
Apetito aumentado	Boca seca	dedo del pie	Hiperfagia	Cáncer de colon
Artralgia	Colitis	Ansiedad		
Complicación	Falta de saciedad	Carcinoma		
diabética	Infección del tracto	pancreático		
Hepatitis	urinario	Gangrena		
Hinchazón de cara	Sed disminuida	Infección por		
Hipotensión	Sensación anormal	aeromonas		
Mialgia	Urticaria	Mareo		
Presión arterial	Visión borrosa			
aumentada				
Trastorno				
respiratorio				

Hubo en total 29 RAM notificadas para el grupo de los aGLP-1 no registradas en las fichas técnicas correspondientes, 10 para la liraglutida, 9 para la semaglutida, 6 para la dulaglutida, 2 para la exenatida y 2 para la lixisenatida.

Gravedad y desenlace de los casos notificados

La gravedad de los casos notificados para el grupo de los aGLP-1 se muestra en la Figura 3.

Figura 3. Gravedad de los casos notificados para todos los aGLP-1.

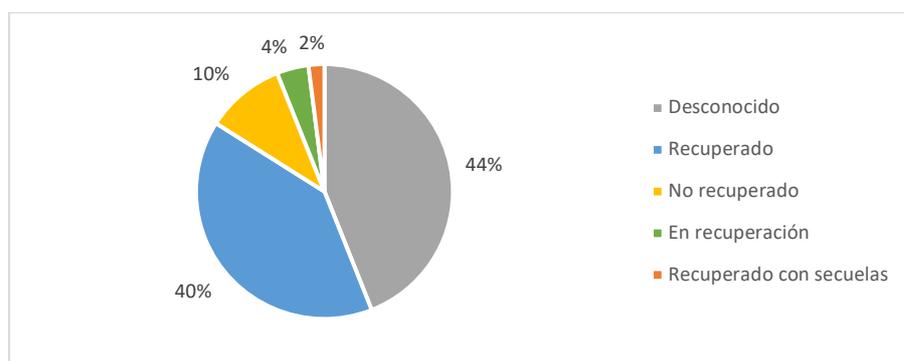


La mayoría de los casos notificados no fueron considerados graves (70%), y, de los que sí fueron considerados graves (30%), la mayoría fueron considerados de gravedad medicamente significativa (16%) o precisaron ingreso hospitalario (12%), siendo muy pocos los que desarrollaron una discapacidad o incapacidad (2%).

La gravedad de los casos notificados por principios activos se muestra en la Figura 3 del Anexo 1.

El desenlace de los casos notificados para el grupo de los aGLP-1 se muestra en la Figura 4.

Figura 4. Desenlace de los casos notificados para todos los aGLP-1.



La mayoría de los desenlaces fueron desconocidos (44%), pero, de los casos cuyo desenlace fue conocido, en el momento de la notificación, la mayoría se había recuperado (40%), siendo menos los casos que no se habían recuperado (10%), estaban en recuperación (4%), o se habían recuperado con secuelas (2%).

El desenlace de los casos notificados por principios activos se muestra en la Figura 4 del Anexo 1.

Indicaciones en los casos notificados, casos de uso fuera de indicación y gravedad de los mismos

Para analizar las indicaciones, se ha asumido que aquellas denominadas “diabetes” eran referidas a diabetes mellitus, y se han contabilizado como “diabetes mellitus”, mientras que las denominadas “diabetes mellitus tipo 2” se han contabilizado como “diabetes mellitus tipo 2”. Estos dos términos no se han agrupado como “diabetes mellitus tipo 2” porque, aunque sea lo más probable, no existe forma de asegurar que todas las indicaciones denominadas “diabetes mellitus” fueran referidas a diabetes mellitus tipo 2 y no a la tipo 1.

Las indicaciones por las que se consumió cada principio activo en los casos notificados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Indicaciones de los fármacos en los casos notificados por principio activo.

Indicaciones, n (%)	Liraglutida	Semaglutida	Dulaglutida	Exenatida	Lixisenatida	Total
Desconocida	9 (42,9)	6 (42,9)	6 (42,9)	1 (25,0)	0 (0,0)	22 (40,7)
Diabetes mellitus tipo 2	7 (33,3)	5 (35,7)	4 (28,6)	3 (75,0)	0 (0,0)	19 (35,2)
Diabetes mellitus	1 (4,8)	1 (7,1)	4 (28,6)	0 (0,0)	1 (100,0)	7 (13,0)
Obesidad	2 (9,5)	1 (7,1)	0 (0,00)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,6)
Control del peso	1 (4,8)	1 (7,1)	0 (0,00)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,7)
Profilaxis cardiovascular	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,00)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)

La diabetes mellitus tipo 2 fue la indicación conocida más frecuente para el grupo de los aGLP-1 en los casos notificados (35,2%). La diabetes (mellitus y/o mellitus tipo 2) fue la indicación

conocida más frecuente de la liraglutida y la semaglutida, y la única indicación conocida de la dulaglutida, la exenatida y la lixisenatida. Las otras indicaciones conocidas de la liraglutida fueron la obesidad, el control del peso y la profilaxis cardiovascular. Las otras indicaciones conocidas de la semaglutida fueron la obesidad y el control del peso.

En total hubo 4 casos conocidos de uso de aGLP-1 fuera de indicación en ficha técnica. En la Tabla 5 se muestra, para cada caso, el fármaco empleado, el uso fuera de indicación, las RAM notificadas, la gravedad y el desenlace.

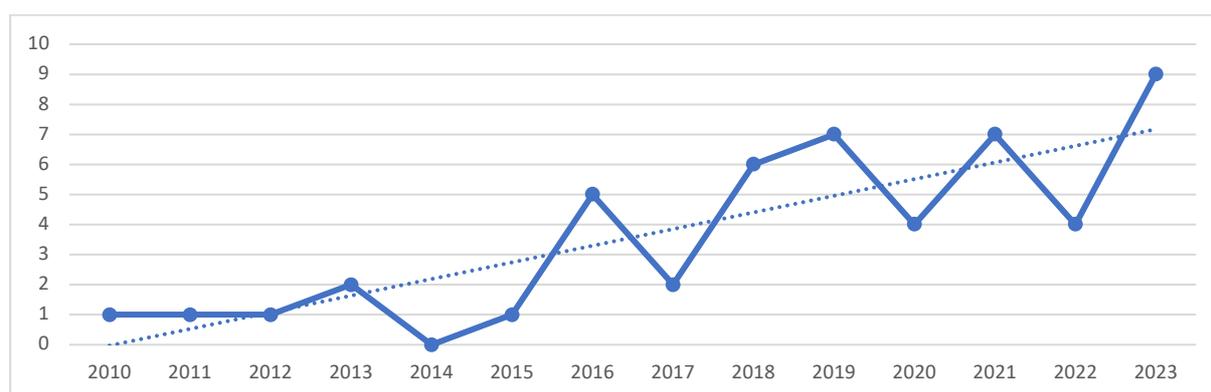
Tabla 5. Casos conocidos de uso de aGLP-1 fuera de indicación en ficha técnica.

Caso	Fármaco	Uso fuera de indicación	RAM	Gravedad	Desenlace
a	Liraglutida (medicamento específico sin indicación en obesidad)	Obesidad	Erupción Náuseas Artralgia Vómitos Dolor abdominal Diarrea Mialgia	Medicamente significativa	Recuperado
b	Liraglutida	Profilaxis cardiovascular	Náuseas	No grave	Recuperado
c	Semaglutida	Obesidad	Cefalea	No grave	Desconocido
d	Semaglutida	Obesidad	Vómitos	No grave	Desconocido

Evolución temporal del número de casos notificados

La evolución temporal del número de casos notificados para el grupo de los aGLP-1 se muestra en la Figura 5, y la evolución temporal del número de casos notificados desglosada para por principio activo se muestra en la Figura 5 del Anexo 1.

Figura 5. Evolución temporal del número de casos notificados para todos los aGLP-1.



Se puede apreciar que desde la autorización del primer aGLP-1 en 2007 hasta la actualidad, la frecuencia absoluta de notificaciones por año para el grupo de los aGLP-1 ha ido en progresivo aumento. La variación en la frecuencia absoluta de notificaciones por año para cada aGLP-1 individualmente es menos clara, aunque en concreto para la semaglutida, sí que se puede apreciar un un progresivo aumento en la misma desde 2020.

DISCUSIÓN

Características generales de los casos notificados

La mayoría de los notificadores fueron médicos y usuarios. El alto porcentaje de casos notificados directamente por los usuarios llama la atención, ya que no es habitual. La notificación por usuarios podría disminuir la precisión y la calidad de los diagnósticos de las RAM notificadas y la fiabilidad de su asociación causal con el consumo del fármaco. Sin embargo, la notificación por usuarios ha mostrado complementar a las de los profesionales sanitarios, ya que estos describen con más detalle el impacto que la reacción ha tenido en su vida diaria, además de completar datos demográficos. (20)

Entre los pacientes, las mujeres representaron un porcentaje superior al de hombres, lo cual podría deberse un mayor consumo de estos fármacos por las mujeres o a una mayor tendencia de las mismas a percibir y/o a notificar las reacciones adversas. El rango de edad entre 30 y 84 años y la mediana de 56,5 años, probablemente se deba a que la diabetes tipo 2 generalmente se diagnostica, y por tanto comienza a tratarse, en la edad adulta, aunque la edad de inicio está disminuyendo con el aumento de la prevalencia de obesidad. (1)

Respecto a los principios activos, los que presentaron más casos notificados fueron la liraglutida (36,0%), la semaglutida (28,0%) y la dulaglutida (26,0%), presentando menos casos notificados la exenatida (8,0%) y la lixisenatida (2,0%). El orden en el que se autorizaron en España fue exenatida, liraglutida, lixisenatida, dulaglutida y semaglutida, lo que podría justificar en parte el mayor número de casos notificados de la liraglutida, pero no el resto de las diferencias. Por tanto, estos datos podrían sugerir un mayor uso de liraglutida, semaglutida y dulaglutida en la práctica clínica. El mayor uso de semaglutida, podría estar relacionado con el reciente aumento de popularidad experimentado por este principio activo, que podría haber afectado también a los demás principios activos del grupo, repercutiendo especialmente en el siguiente más nuevo, la dulaglutida, y en el único con indicación en la obesidad, la liraglutida, especialmente en el contexto de la reciente situación de desabastecimiento, provocando un mayor uso también de estos principios activos como alternativas a la semaglutida. (15–17).

Tipos de RAM en los casos notificados

Las reacciones notificadas con mayor frecuencia de notificación para el grupo de los aGLP-1 fueron vómitos, náuseas, diarrea y dolor en la zona de inyección. Los vómitos, las náuseas y la diarrea aparecen registrados como reacciones adversas frecuentes o muy frecuentes en las fichas técnicas de todos los aGLP-1 estudiados. El dolor en la zona de inyección no aparece registrado como reacción adversa en ninguna ficha técnica de los aGLP-1 estudiados, aunque sí que aparecen registradas reacciones en el lugar de inyección en las

ficha técnicas de la liraglutida, como frecuentes, en las de la semaglutida y la dulaglutida, como poco frecuentes en las de la exenatida, como raras, no apareciendo en las de la lixisenatida, y apareciendo en todas ellas otras alteraciones en el lugar de la administración. (7–12)

En cuanto a los órganos o sistemas más afectados por estas reacciones notificados con mayor frecuencia de notificación para el grupo en general fueron el sistema gastrointestinal y la afectación general y alteraciones en el lugar de administración, de acuerdo con las reacciones más notificadas. Estos aparecen, además, en las fichas técnicas de todos los aGLP-1 estudiados. (7–12)

Finalmente, es importante considerar varios factores que podrían influir en las RAM notificadas y que se deberían tener en cuenta a la hora de interpretarlas. Uno de estos factores es la posibilidad de que la enfermedad a tratar con el fármaco, otras enfermedades subyacentes, u otros fármacos concomitantes sean parte o la totalidad de la causa de la reacción adversa notificada. También podría influir el nivel de conocimiento y la subjetividad del paciente notificador o que transmite la información al profesional sanitario notificador, acerca de la enfermedad a tratar, del mecanismo de acción de los fármacos consumidos y sus efectos esperables, y de la reacción adversa experimentada, así como la realización o no de una valoración clínica por parte de un profesional sanitario.

Gravedad y desenlace de los casos notificados

La mayoría de los casos notificados no fueron graves, no siendo despreciable el porcentaje de casos graves, que representa casi un tercio de los casos notificados. La mayoría de los casos notificados tuvieron un desenlace desconocido, pero, de los que tuvieron un desenlace conocido, la mayoría se recuperaron. Estos datos podrían ser sugestivos de una buena tolerabilidad y un perfil de seguridad favorable de este grupo de fármacos, no siendo posible afirmarlo, sin embargo, sin una comparación con los datos de consumo del fármaco. Además, sería deseable para este propósito contar con una muestra mayor, con datos a nivel nacional.

Indicaciones en los casos notificados, casos de uso fuera de indicación y gravedad de los mismos

La indicación conocida más frecuente en los casos notificados para el grupo de los aGLP-1 fue la diabetes mellitus tipo 2, y para cada uno individualmente la indicación más frecuente fue la diabetes (mellitus y/o mellitus tipo 2). Otras indicaciones conocidas fueron la obesidad, el control del peso y la profilaxis cardiovascular para la liraglutida, y la obesidad y el control del peso para la semaglutida. La diabetes mellitus tipo 2 con control inadecuado es la única indicación en ficha técnica para todos los principios activos estudiados, excepto para uno de

los medicamentos comercializados con liraglutida, para el que las únicas indicaciones son la obesidad, y el sobrepeso con al menos una comorbilidad relacionada con el peso. (7–12)

Respecto a los tres casos de uso fuera de indicación con uso para la obesidad, los dos casos con semaglutida no fueron graves, y el caso con liraglutida fue de gravedad médicamente significativa. A pesar de no estar registrada esta indicación en la ficha técnica de la semaglutida, cabe destacar que un metaanálisis publicado en 2022 concluyó eficacia de la semaglutida para la pérdida de peso en pacientes adultos con obesidad y sin diabetes, y otro metaanálisis también publicado en 2022 concluyó que la semaglutida era eficaz para la pérdida de peso en pacientes adultos con obesidad sin diabetes tipo 2 aunque con riesgo de efectos adversos gastrointestinales, efectos adversos graves y discontinuidad en el tratamiento. (21,22)

Respecto al caso de uso fuera de indicación con uso como profilaxis cardiovascular, a pesar de no aparecer registrada esta indicación de forma implícita en la ficha técnica de ninguno de los principios activos, este grupo de fármacos ha demostrado beneficios cardiovasculares en reducción de eventos y mortalidad; un metaanálisis publicado en 2022 concluyó que estos fármacos, comparados con placebo, reducen factores de riesgo cardiovascular, eventos renales, eventos macroangiopáticos y mortalidad, pero con aumento de los efectos adversos gastrointestinales, y, comparados con otros antidiabéticos, reducen factores de riesgo cardiovascular y aumentan los efectos adversos gastrointestinales, con menores hipoglucemias que las sulfonilureas e insulinas, sin diferencias en mortalidad; en otro metaanálisis publicado en 2023, estos fármacos mostraron una reducción de la mortalidad por todas las causas, los ingresos hospitalarios por fallo cardiaco, la enfermedad renal avanzada y el accidente cerebrovascular no fatal y también mostraron ligeras mejorías en la calidad de vida relacionada con la salud. (23,24)

Respecto a la posibilidad de que algunos de los casos con indicación denominadas en la base de datos FEDRA como “diabetes mellitus” fueran indicados para la diabetes tipo 1 y no en la tipo 2, a pesar de no estar registrada esta indicación en la ficha técnica de ninguno de los principios activos estudiados, cabe destacar que un metaanálisis publicado en 2023 concluyó beneficios de la liraglutida en estos pacientes para la pérdida de peso y la disminución de la dosis de insulina, y otro metaanálisis publicado en 2021 concluyó, aunque con escasa evidencia, que el uso ciertos fármacos antidiabéticos podría tener beneficios en estos pacientes, aunque con un mayor riesgo de efectos adversos. (25,26)

Evolución temporal del número de casos notificados

El progresivo aumento en la frecuencia de notificación para el grupo de los aGLP-1 podría estar relacionada, por un lado, con la progresiva autorización de fármacos de este grupo desde 2007 con la exenatida hasta 2018 con la semaglutida, y por otro lado, con el progresivo aumento en la prevalencia de diabetes tipo 2 y obesidad, ambos factores contribuyendo a un progresivo aumento en el consumo de fármacos de este grupo.

El aumento reciente en la frecuencia de notificación para el grupo de los aGLP-1 y en concreto para la semaglutida, podría estar relacionado con el también con el reciente aumento de popularidad experimentado por este principio activo, que podría haber afectado también a los demás principios activos del grupo, provocando un mayor consumo, tanto de la semaglutida, como de los demás principios activos del grupo y que ha llevado incluso a problemas de suministro. (16,17)

Este aumento de consumo supone una mayor probabilidad de desarrollo de RAM, y por tanto de su notificación. Pero, además, recientemente, con el aumento de la popularidad de estos fármacos, podría haber influido también en la frecuencia de notificación el sesgo de notoriedad, es decir, que podría haberse producido un aumento en la tendencia a notificar incidencias relativas a este grupo de fármacos debido a su popularidad. (15–17)

Dificultades y limitaciones del estudio

La base de datos FEDRA del SEFV-H recoge los casos de sospechas de RAM notificadas para cada fármaco, consideradas así por criterios tales como la secuencia temporal o el efecto de reexposición positiva. Por tanto, para cada caso, no se puede asegurar de forma inequívoca que el fármaco haya sido el causante de la RAM, ya que esta también puede haber estado relacionada con la enfermedad subyacente para la que se ha administrado el fármaco, con otros fármacos concomitantes, o puede haber ocurrido al azar durante el tiempo de utilización del fármaco. Por otra parte, la notificación espontánea está sujeta a numerosos factores, por lo que esta no tiene por qué ser homogénea ni en el tiempo, ni para distintos fármacos o RAM.

Por todo ello, el conjunto de los casos de sospechas de RAM notificadas para cada fármaco no puede ser utilizado para calcular incidencias, ni para estimar riesgos de reacciones adversas, ni pueden hacerse en base a él comparaciones de la seguridad de distintos fármacos. Sin embargo, la notificación espontánea y los sistemas de farmacovigilancia han demostrado ser la mejor herramienta para identificar riesgos nuevos relacionados con el uso de medicamentos, sobre todo cuando estos son graves. (27)

CONCLUSIONES

La mayoría de los casos fueron notificados por médicos y, de forma sorprendente, también por usuarios. La mayoría de los pacientes afectados fueron mujeres. El rango de edad se situó entre los 30 y los 84 años.

Los principios activos con mayor número de casos notificados fueron la liraglutida, semaglutida y dulaglutida, pudiendo deberse a su creciente popularidad.

Las RAM más frecuentemente notificadas fueron vómitos, náuseas, diarrea y dolor en la zona de inyección. Estas RAM están en línea con las registradas en las fichas técnicas de estos fármacos. Algunas de las RAM notificadas no están registradas en las fichas técnicas de estos fármacos y podrían representar nuevas señales.

La mayoría de los casos notificados no fueron graves. Entre los casos graves, la mayoría lo fueron por considerarse médicamente significativos o por precisar ingreso hospitalario. La mayoría de los pacientes se habían recuperado en el momento de la notificación.

La diabetes mellitus tipo 2 fue la indicación más frecuente, siendo menos frecuentes otras indicaciones como obesidad, control del peso y profilaxis cardiovascular. Aunque minoritarios, en algunos casos los fármacos se usaron fuera de indicación (obesidad y profilaxis cardiovascular). La mayoría de estos casos no fueron graves.

El número de notificaciones de RAM relacionadas con los aGLP-1 se ha incrementado desde 2007, de forma especialmente notable para la semaglutida desde 2020, probablemente debido a su creciente popularidad y consecuente posible aumento de consumo.

Estas conclusiones destacan la importancia de la farmacovigilancia para la vigilancia y análisis de las RAM y el conocimiento de la seguridad de los fármacos, así como la importancia de que en la prescripción de aGLP-1, al igual que de otros fármacos, por profesionales sanitarios, se tengan en cuenta los beneficios y los riesgos de estos fármacos, y la importancia de informar a la población sobre los riesgos del consumo sin una prescripción médica de medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gardner DG, Shoback D. Greenspan. Endocrinología básica y clínica. 9.^a ed. McGraw-Hill; 2011. 896 p.
2. Lorenzo Fernández P, Moreno González A, Leza Cerro JC, Lizasoain Hernández I, Moro Sánchez MÁ, Portolés Pérez A. Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. 19.^a ed. Editorial Médica Panamericana; 2018. 1282 p.
3. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, et al. American

- Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. *Endocr Pract.* octubre de 2022;28(10):923-1049.
4. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ.* 4 de agosto de 2020;192(31):E875-91.
 5. Breen C, O'Connell J, Geoghegan J, O'Shea D, Birney S, Tully L, et al. Obesity in Adults: A 2022 Adapted Clinical Practice Guideline for Ireland. *Obes Facts.* 2022;15(6):736-52.
 6. :: CIMA :: Buscador avanzado de medicamentos [Internet]. [citado 20 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
 7. :: CIMA :: FICHA TECNICA BYDUREON 2 MG SUSPENSION INYECTABLE DE LIBERACION PROLONGADA EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 13 de mayo de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111696005/FT_111696005.html
 8. :: CIMA :: FICHA TECNICA SAXENDA 6 MG/ML SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 13 de mayo de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115992002/FT_115992002.html
 9. :: CIMA :: FICHA TECNICA VICTOZA 6 MG/ML SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 20 de mayo de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09529002/FT_09529002.html#4.1
 10. :: CIMA :: FICHA TECNICA LYXUMIA 20 MICROGRAMOS SOLUCION INYECTABLE [Internet]. [citado 13 de mayo de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12811003/FT_12811003.html
 11. :: CIMA :: FICHA TECNICA TRULICITY 1,5 mg SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 13 de mayo de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114956007/FT_114956007.html
 12. :: CIMA :: FICHA TECNICA OZEMPIC 1 MG SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 13 de mayo de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171251005/FT_1171251005.html
 13. Farmacovigilancia - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 15 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/farmacovigilancia>
 14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2019 [citado 14 de noviembre de 2023]. ¿Qué es el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano? Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/que-es-el-sistema-espanol-de-farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/>
 15. Ruder K. As Semaglutide's Popularity Soars, Rare but Serious Adverse Effects Are Emerging. *JAMA.* 12 de diciembre de 2023;330(22):2140-2.
 16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2022 [citado 15 de noviembre de 2023]. La AEMPS emite recomendaciones para evitar o paliar problemas de suministro con los medicamentos análogos del GLP-1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-emite-recomendaciones-para-evitar-o-paliar-problemas-de-suministro-con-los-medicamentos-analogos-del-glp-1/>
 17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2023 [citado 14 de noviembre de 2023]. La AEMPS actualiza las recomendaciones para evitar o paliar problemas de suministro con los medicamentos análogos del GLP-1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-actualiza-las-recomendaciones-para-evitar-o-paliar-problemas-de-suministro-con-los-medicamentos-analogos-del-glp-1/>
 18. Medscape [Internet]. [citado 25 de abril de 2024]. What Is the Dark Side of GLP-1 Receptor Agonists? Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/998986>
 19. MedDRA Hierarchy | MedDRA [Internet]. [citado 21 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.meddra.org/how-to-use/basics/hierarchy>
 20. Rolfes L, van Hunsel F, Wilkes S, van Grootheest K, van Puijenbroek E. Adverse drug reaction reports of patients and healthcare professionals-differences in reported information. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* febrero de 2015;24(2):152-8.
 21. Tan HC, Dampil OA, Marquez MM. Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2022;37(2):65-72.
 22. Arastu N, Cummins O, Uribe W, Nemeč EC. Efficacy of subcutaneous semaglutide compared to placebo for weight loss in obese, non-diabetic adults: a systematic review & meta-analysis. *Int J Clin Pharm.* 1 de agosto de 2022;44(4):852-9.
 23. Alexander JT, Staab EM, Wan W, Franco M, Knitter A, Skandari MR, et al. The Longer-Term Benefits and Harms of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: a Systematic Review and Meta-

Analysis. *J Gen Intern Med.* febrero de 2022;37(2):415-38.

24. Shi Q, Nong K, Vandvik PO, Guyatt GH, Schnell O, Rydén L, et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 6 de abril de 2023;381:e074068.

25. Park J, Ntelis S, Yunasan E, Downton KD, Yip TCF, Munir KM, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Analogues as Adjunctive Therapy for Patients With Type 1 Diabetes: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 21 de diciembre de 2023;109(1):279-92.

26. Avgerinos I, Manolopoulos A, Michailidis T, Kitsios K, Liakos A, Karagiannis T, et al. Comparative efficacy and safety of glucose-lowering drugs as adjunctive therapy for adults with type 1 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* marzo de 2021;23(3):822-31.

27. Pacurariu AC, Coloma PM, van Haren A, Genov G, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM. A description of signals during the first 18 months of the EMA pharmacovigilance risk assessment committee. *Drug Saf.* diciembre de 2014;37(12):1059-66.

ANEXOS

Anexo 1

Figura 1. Distribución de las RAM notificadas, en función del órgano o sistema afectado (SOC).

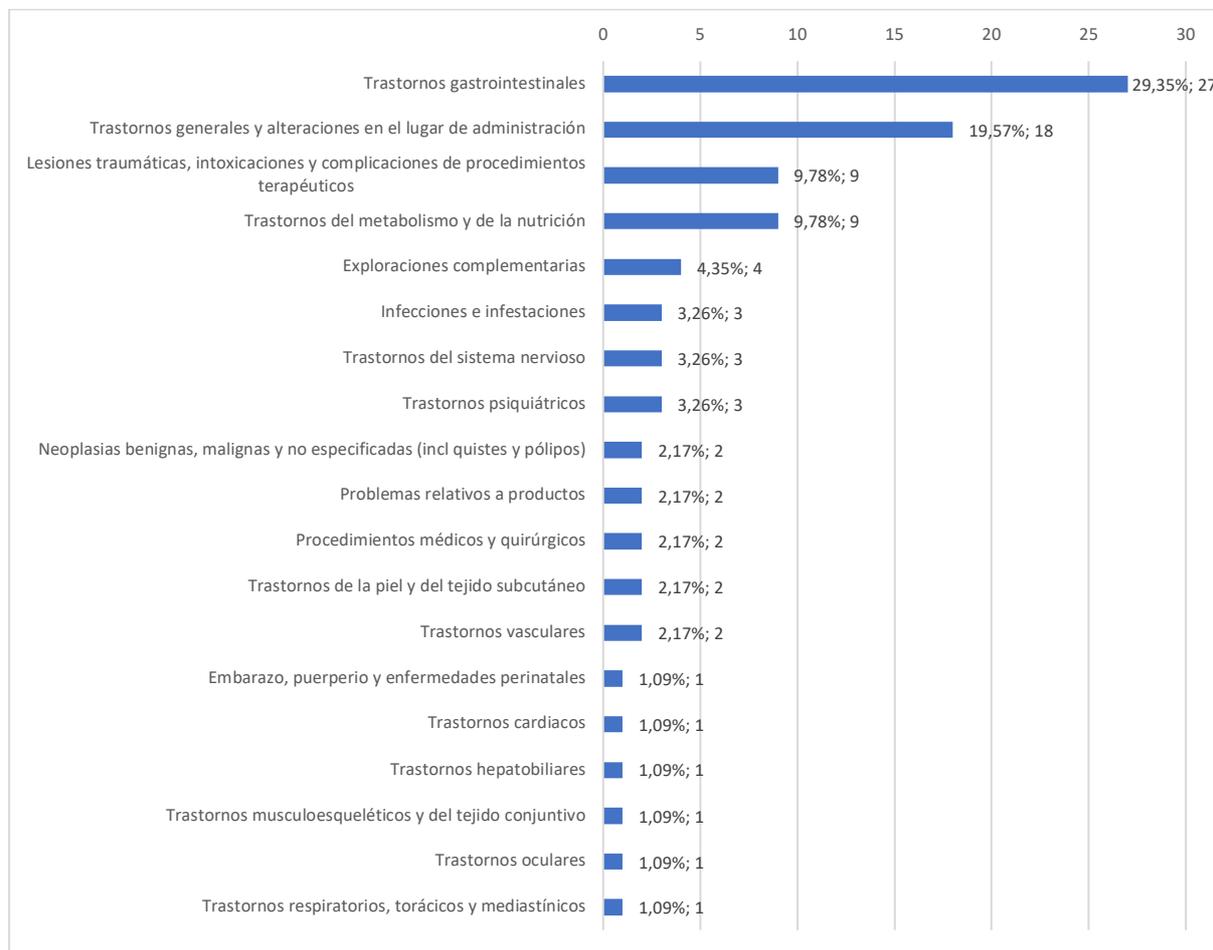
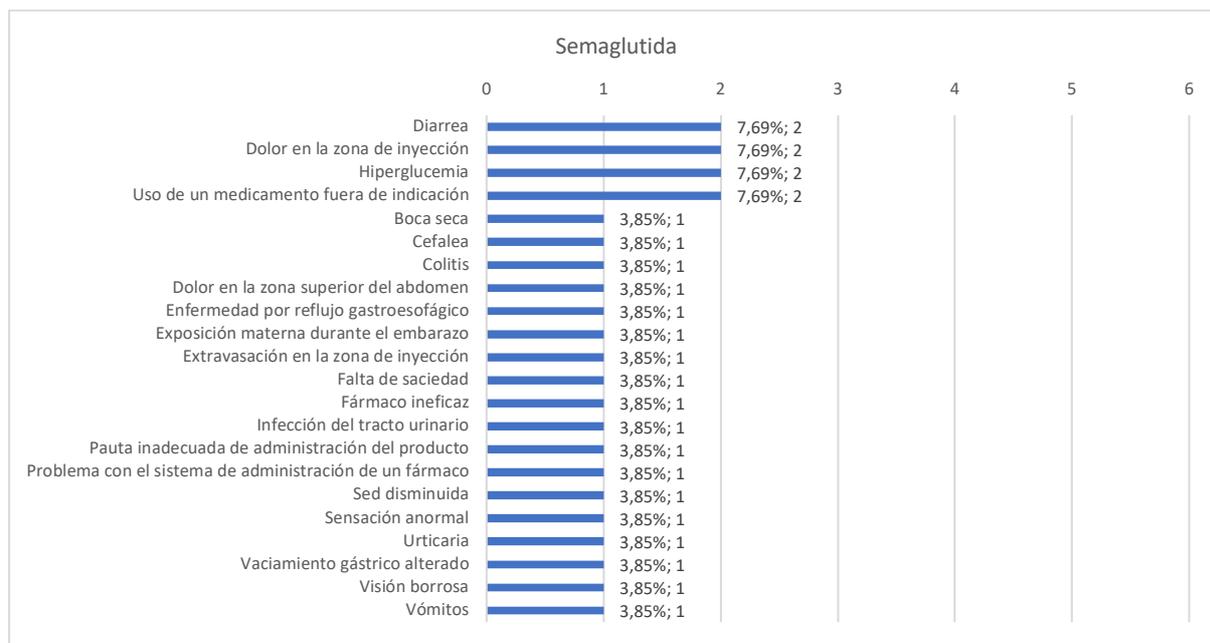
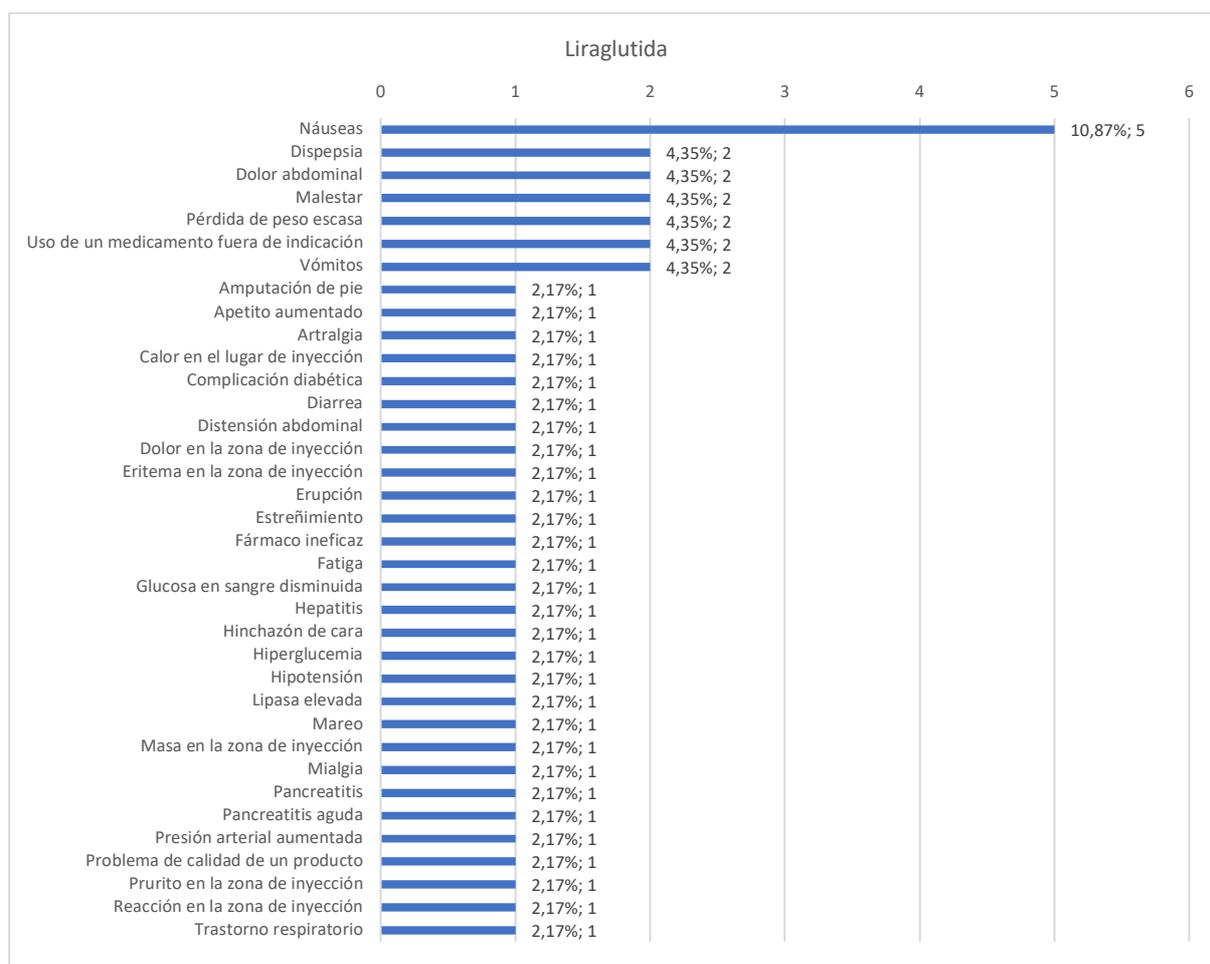


Figura 2. Distribución de las RAM notificadas, en función de su PT, por principios activos.



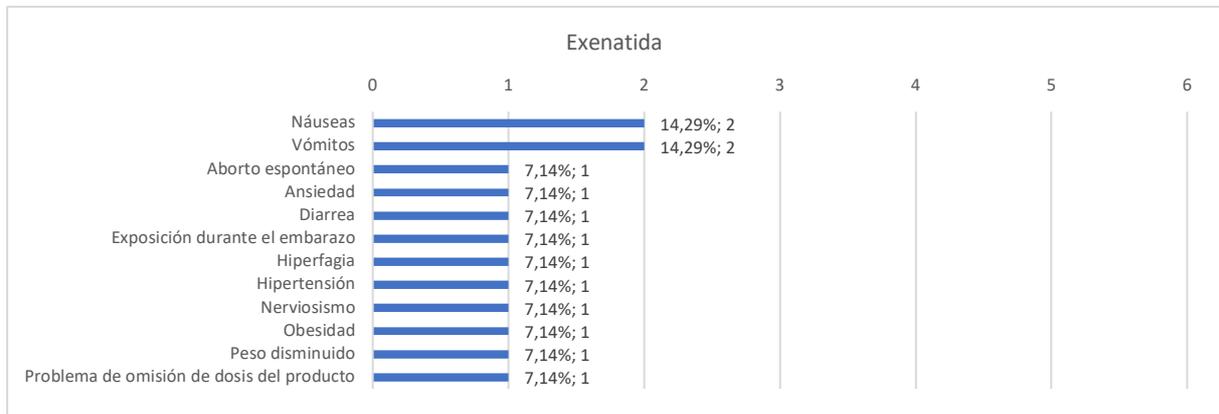
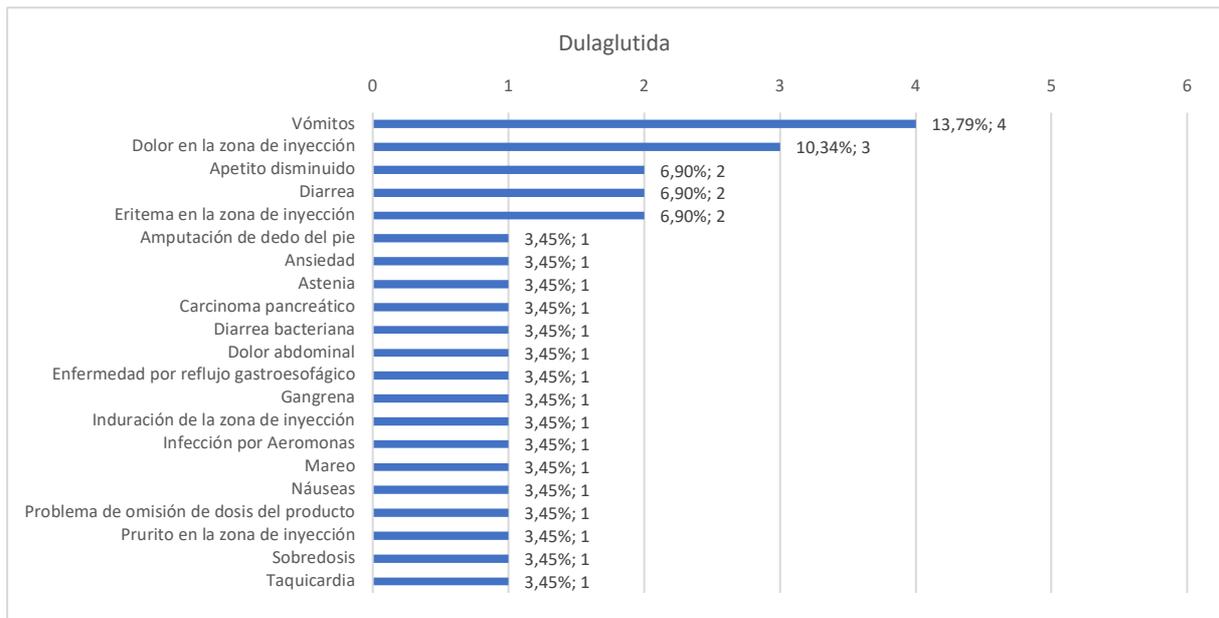


Figura 3. Gravedad de los casos notificados por principios activos.

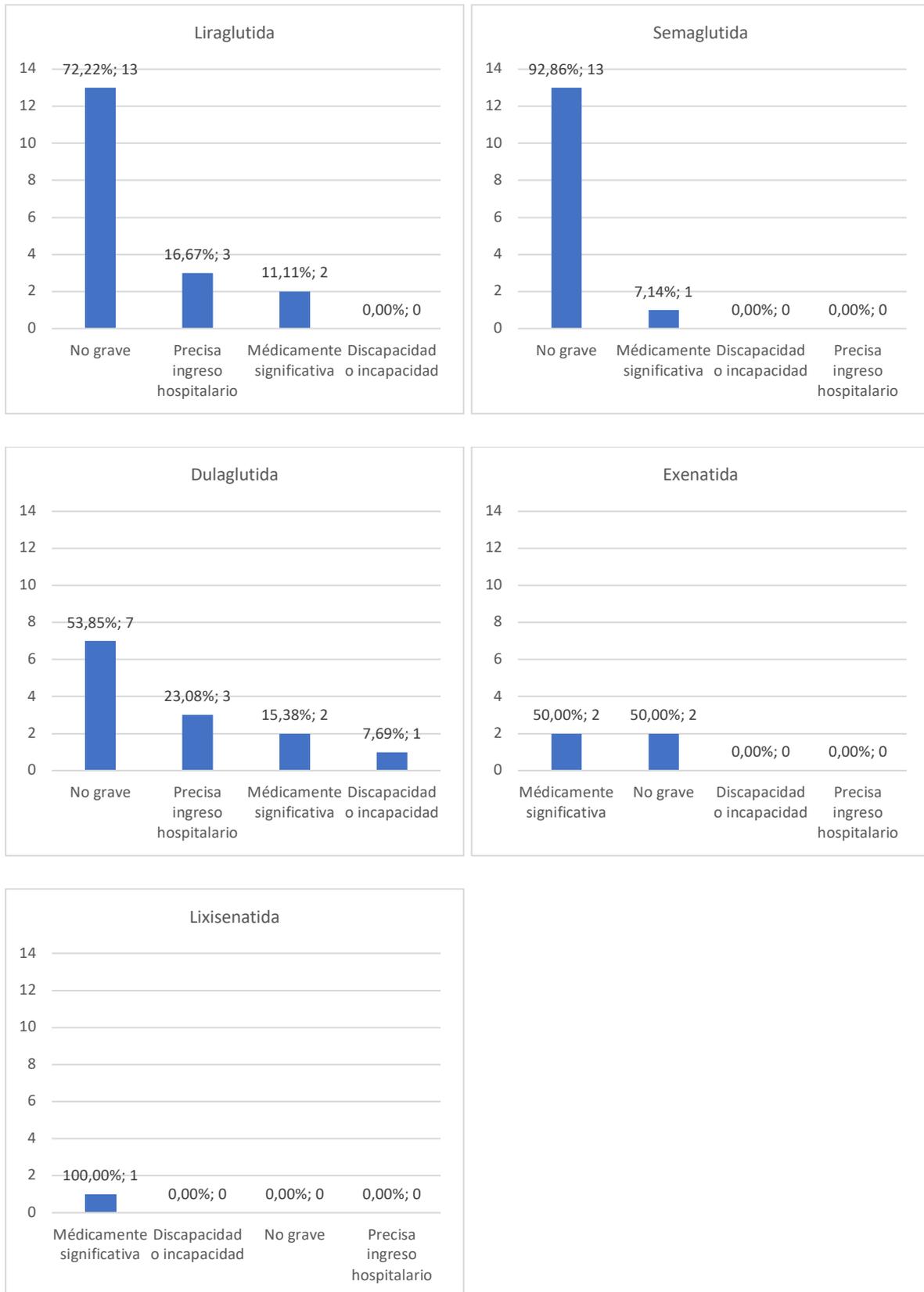


Figura 4. Desenlace de los casos notificados por principios activos.

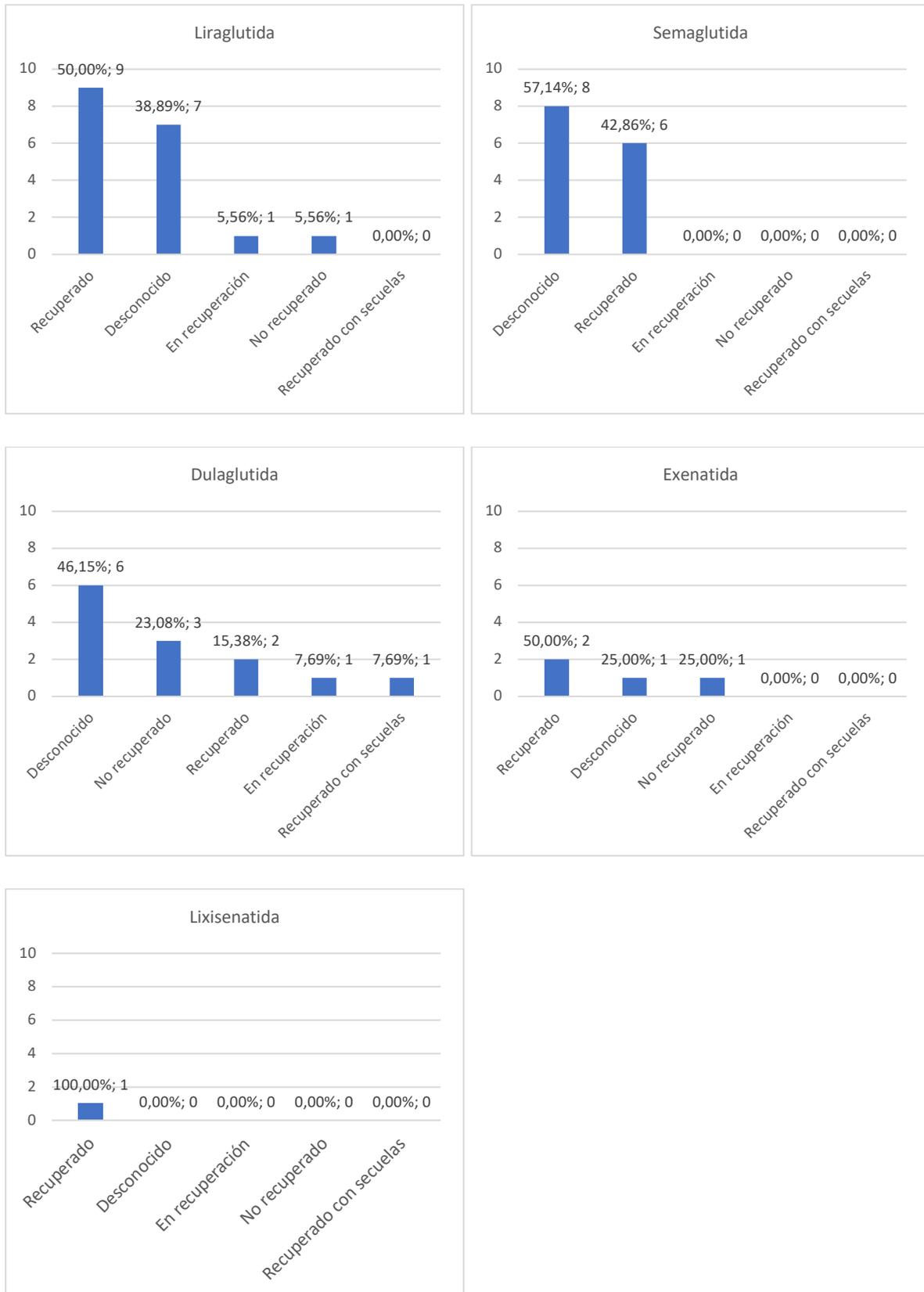
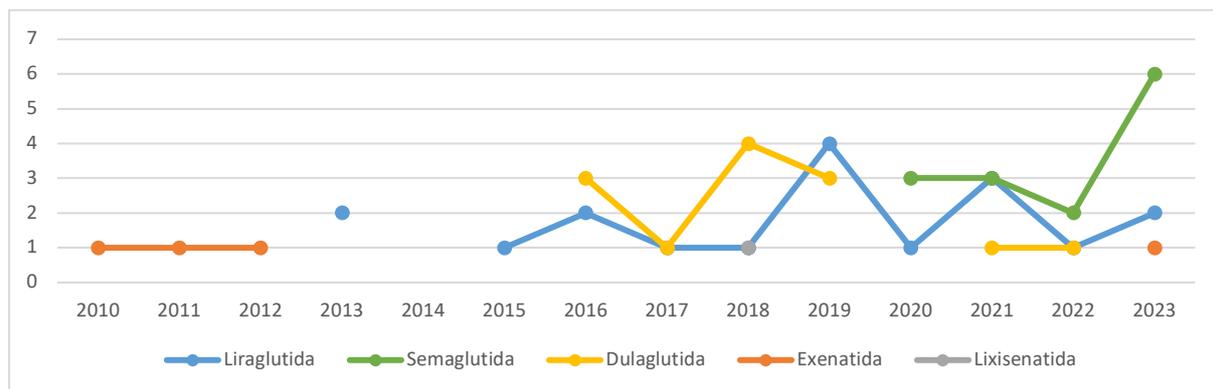


Figura 5. Evolución temporal del número de casos notificados por principio activo.



Tablas 1-5. Reacciones adversas registradas por la AEMPS en las fichas técnicas de los medicamentos con cada principio activo.

Exenatida: (7)

Exploraciones complementarias	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Trastornos del sistema inmunológico	Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Trastornos del sistema nervioso	Trastornos gastrointestinales	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Trastornos hepato biliares	Trastornos renales y urinarios
Aumento de la razón normalizada internacional	Abscesos y celulitis en el lugar de la inyección	Deshidratación	Reacción anafiláctica	Trombocitopenia inducida por el fármaco	Cefalea	Diarrea	Astenia	Colecistitis	Alteración de la función renal
	Alopecia	Disminución del apetito			Disgeusia	Dispepsia	Eritema en el lugar de la inyección	Colelitiasis	
	Angioedema	Hipoglucemia			Mareos	Distensión abdominal	Erupción en el lugar de la inyección		
	Erupción macular y papular	Hipoglucemia (con insulina)			Somnolencia	Dolor abdominal	Fatiga		
	Hiperhidrosis	Hipoglucemia (con una sulfonilurea)				Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Prurito en el lugar de la inyección		
	Prurito					Erucción	Reacción en el lugar de la inyección		
	Urticaria					Estreñimiento	Sensación de nerviosismo		
						Flatulencia			
						Náuseas			
						Obstrucción intestinal			
						Pancreatitis aguda			
						Vaciado gástrico retardado			
						Vómitos			

Liraglutida: (8,9)

Exploraciones complementarias	Infecciones e infestaciones	Trastornos cardiacos	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Trastornos del sistema inmunológico	Trastornos del sistema nervioso	Trastornos gastrointestinales	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trastornos hepato biliares	Trastornos psiquiátricos	Trastornos renales y urinarios
Amilasa elevada	Bronquitis	Taquicardia	Exantema	Anorexia	Reacción anafiláctica	Cefalea	Diarrea	Astenia	Colecistitis	Insomnio	Fallo renal agudo
Lipasa elevada	Nasofaringitis		Prurito	Deshidratación		Disgeusia	Dispepsia	Fatiga	Colelitiasis		Insuficiencia renal
			Sarpullido	Disminución del apetito		Mareo	Distensión abdominal	Malestar			
			Urticaria	Hipoglucemia			Dolor abdominal superior	Reacciones en el lugar de inyección			
							Dolor de muelas				
							Enfermedad de reflujo gastroesofágico				
							Erucción				
							Estreñimiento				
							Flatulencia				
							Gastritis				
							Malestar abdominal				
							Náuseas				
							Obstrucción intestinal				
							Pancreatitis				
							Retraso del vaciamiento gástrico				
							Sequedad de boca				
							Vómitos				

Lixisenatida: (10)

Infecciones e infestaciones	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Trastornos del sistema inmunológico	Trastornos del sistema nervioso	Trastornos gastrointestinales	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trastornos hepato biliares	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Cistitis	Urticaria	Hipoglucemia (en combinación con metformina sola)	Reacción anafiláctica	Cefalea	Diarrea	Prurito en el lugar de la inyección	Colecistitis	Dolor de espalda
Gripe		Hipoglucemia (en combinación con una sulfonilurea y/o una insulina basal)		Mareos	Dispepsia		Colelitiasis	
Infecciones de las vías respiratorias superiores				Somnolencia	Náuseas			
Infecciones víricas					Retraso del vaciado gástrico			
					Vómitos			

Dulaglutida: (11)

Exploraciones complementarias	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Trastornos del sistema inmunológico	Trastornos gastrointestinales	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trastornos hepato biliares
Bloqueo aurículoventricular de primer grado (BAV)	Angioedema	Deshidratación	Hipersensibilidad	Diarrea	Fatiga	Colecistitis
Taquicardia sinusal		Hipoglucemia	Reacción anafiláctica	Disminución del apetito	Reacciones en el lugar de la inyección	Colelitiasis
		Hipoglucemia (en combinación con insulina, glimepirida, metformina, metformina más glimepirida o metformina más pioglitazona)		Dispepsia		
				Distensión abdominal		
				Dolor abdominal		
				Enfermedad por reflujo gastroesofágico		
				Eructos		
				Estreñimiento		
				Flatulencia		
				Náuseas		
				Obstrucción intestinal no mecánica		
				Pancreatitis aguda		
				Retraso en el vaciado gástrico		
				Vómitos		

Semaglutida: (12)

Exploraciones complementarias	Trastornos cardiacos	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Trastornos del sistema inmunológico	Trastornos del sistema nervioso	Trastornos gastrointestinales	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trastornos hepato biliares	Trastornos oculares
Aumento de amilasa	Aumento de la frecuencia cardiaca	Angioedema	Apetito disminuido	Hipersensibilidad	Disgeusia	Diarrea	Fatiga	Colelitiasis	Complicaciones de la retinopatía diabética
Aumento de lipasa			Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina o sulfonilurea	Reacción anafiláctica	Mareo	Dispepsia	Reacciones en el lugar de inyección		
Peso disminuido			Hipoglucemia cuando se utiliza con otros antidiabéticos orales (ADO)			Distensión abdominal			
						Dolor abdominal			
						Enfermedad de reflujo gastroesofágico			
						Eructos			
						Estreñimiento			
						Flatulencia			
						Gastritis			
						Náuseas			
						Obstrucción Intestinal			
						Pancreatitis aguda			
						Vaciamiento gástrico retardado			
						Vómitos			



REACCIONES ADVERSAS DE LOS ANTIDIABÉTICOS ANÁLOGOS DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 (aGLP-1) ANÁLISIS DE LOS CASOS NOTIFICADOS A FARMACOVIGILANCIA EN CASTILLA Y LEÓN

Elisa Marina Samaniego Cordero
Tutora: María Sainz Gil

INTRODUCCIÓN

La diabetes y la obesidad son enfermedades altamente prevalentes, tanto a nivel mundial como en España, lo que supone un elevado consumo de fármacos antidiabéticos, y en concreto de los aGLP-1. Algunos aGLP-1, especialmente la semaglutida, han experimentado recientemente un aumento de popularidad con el consecuente aumento de consumo, tanto dentro como fuera de su indicación en ficha técnica, provocando que en los últimos meses se hayan documentado nuevas reacciones adversas.

OBJETIVOS

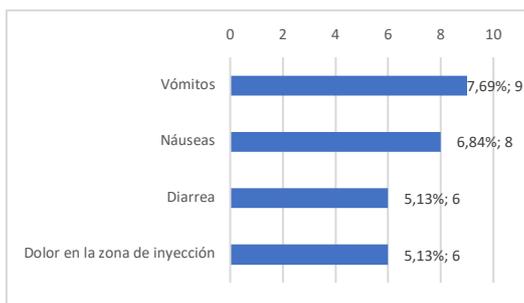
Analizar los casos notificados al Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) a fármacos del grupo de los antidiabéticos análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1): exenatida, liraglutida, lixisenatida, dulaglutida y semaglutida.

MATERIAL Y MÉTODO

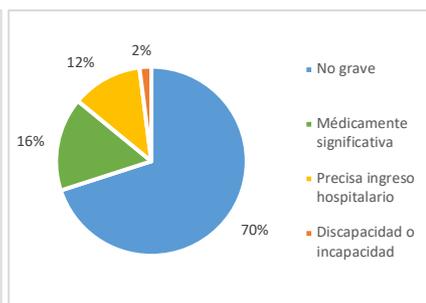
Estudio observacional descriptivo en la base de datos FEDRA del SEFV-H, de todos los casos de sospechas de reacciones adversas notificadas de forma espontánea, ocurridas en Castilla y León, donde alguno de los fármacos sospechosos sea del grupo de los aGLP-1 (exenatida, liraglutida, lixisenatida, dulaglutida o semaglutida), notificadas desde la fecha de autorización del primer aGLP-1 en España (04/04/2007) hasta la actualidad (15/12/2023).

RESULTADOS

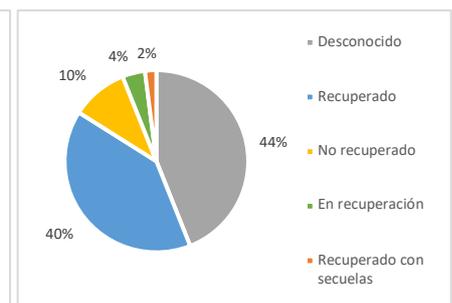
- Se identificaron 50 casos.
- **Notificadores:** médico (41,0%), usuario (36,1%), farmacéutico (13,1%), profesional sanitario no especificado (9,8%).
- **Sexo de los pacientes:** mujeres (66,0%), hombres (34,0%).
- **Edad de los pacientes:** rango de 30 a 84 años, mediana 56,5 años
- **Grupos de edad de los pacientes:** adulto (68,0%), mayor de 65 años (20,0%), desconocido (12,0%).
- **Principios activos:** liraglutida (36,0%), semaglutida (28,0%), dulaglutida (26,0%), exenatida (8,0%), lixisenatida (2,0%).
- **Reacciones notificadas con mayor frecuencia de notificación para el grupo de los aGLP-1, de mayor a menor frecuencia:** vómitos (7,69%; 9 casos), náuseas (6,84%; 8 casos), diarrea (5,13%; 6 casos), y dolor en la zona de inyección (5,13%; 6 casos).
- **Órganos o sistemas más afectados por estas reacciones notificadas con mayor frecuencia de notificación para el grupo, de mayor a menor frecuencia:** trastornos gastrointestinales (29,35%; 27 casos) y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (19,57%; 18 casos).
- **Reacciones notificadas no registradas en las fichas técnicas correspondientes, que podrían suponer nuevas señales:** 29 en total, 10 para la liraglutida, 9 para la semaglutida, 6 para la dulaglutida, 2 para la exenatida y 2 para la lixisenatida.
- **Gravedad de los casos:** no graves (70%), gravedad medicamente significativa (16%), precisa ingreso hospitalario (12%), discapacidad o incapacidad (2%).
- **Desenlace de los casos:** desconocido (44%), recuperado (40%), no recuperado (10%), en recuperación (4%), recuperado con secuelas (2%).
- **Indicaciones en los casos:** desconocida (40,7%, 22 casos) diabetes mellitus tipo 2 (35,2%; 19 casos), diabetes mellitus (13,0%; 7 casos), obesidad (5,6%; 3 casos), control del peso (3,7%; 2 casos), profilaxis cardiovascular (1,9%, 1 caso).
- **Casos de uso de los fármacos fuera de indicación en ficha técnica:** 4 casos en total, 2 casos con liraglutida y 2 casos con semaglutida.
- El número de notificaciones relacionadas con los aGLP-1 se ha incrementado progresivamente desde 2007, de forma especialmente notable para la semaglutida desde 2020.



Distribución de las RAM notificadas más frecuentes, en función de su PT.



Gravedad de los casos notificados para todos los aGLP-1.



Desenlace de los casos notificados para todos los aGLP-1.

CONCLUSIONES

- Los principios activos con mayor número de casos notificados fueron la liraglutida, semaglutida y dulaglutida, pudiendo deberse a su creciente popularidad.
- Las RAM más frecuentemente notificadas fueron vómitos, náuseas, diarrea y dolor en la zona de inyección, en línea con las registradas en las fichas técnicas de estos fármacos.
- También se notificaron algunas RAM no registradas en las fichas técnicas de estos fármacos y que podrían representar nuevas señales.
- La mayoría de los casos notificados no fueron graves y la mayoría de los pacientes se habían recuperado en el momento de la notificación.
- La diabetes mellitus tipo 2 fue la indicación más frecuente, siendo menos frecuentes otras indicaciones como obesidad, control del peso y profilaxis cardiovascular.
- En algunos casos minoritarios los fármacos se usaron fuera de indicación, no siendo la mayoría de estos casos graves.
- El número de notificaciones de RAM relacionadas con los aGLP-1 se ha incrementado progresivamente desde la autorización del primer aGLP-1 hasta la actualidad, de forma especialmente notable para la semaglutida, probablemente debido a su creciente popularidad.
- La farmacovigilancia es fundamental para la vigilancia y análisis de las RAM y el conocimiento de la seguridad de los fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruder K. As Semaglutide's Popularity Soars, Rare but Serious Adverse Effects Are Emerging. JAMA. 12 de diciembre de 2023;330(22):2140-2.
2. Alexander JT, Staab EM, Wan W, Franco M, Knitter A, Skandari MR, et al. The Longer-Term Benefits and Harms of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: a Systematic Review and Meta-Analysis. J Gen Intern Med. febrero de 2022;37(2):415-38.
3. Pacurariu AC, Coloma PM, van Haren A, Genov G, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM. A description of signals during the first 18 months of the EMA pharmacovigilance risk assessment committee. Drug Saf. diciembre de 2014;37(12):1059-66.

