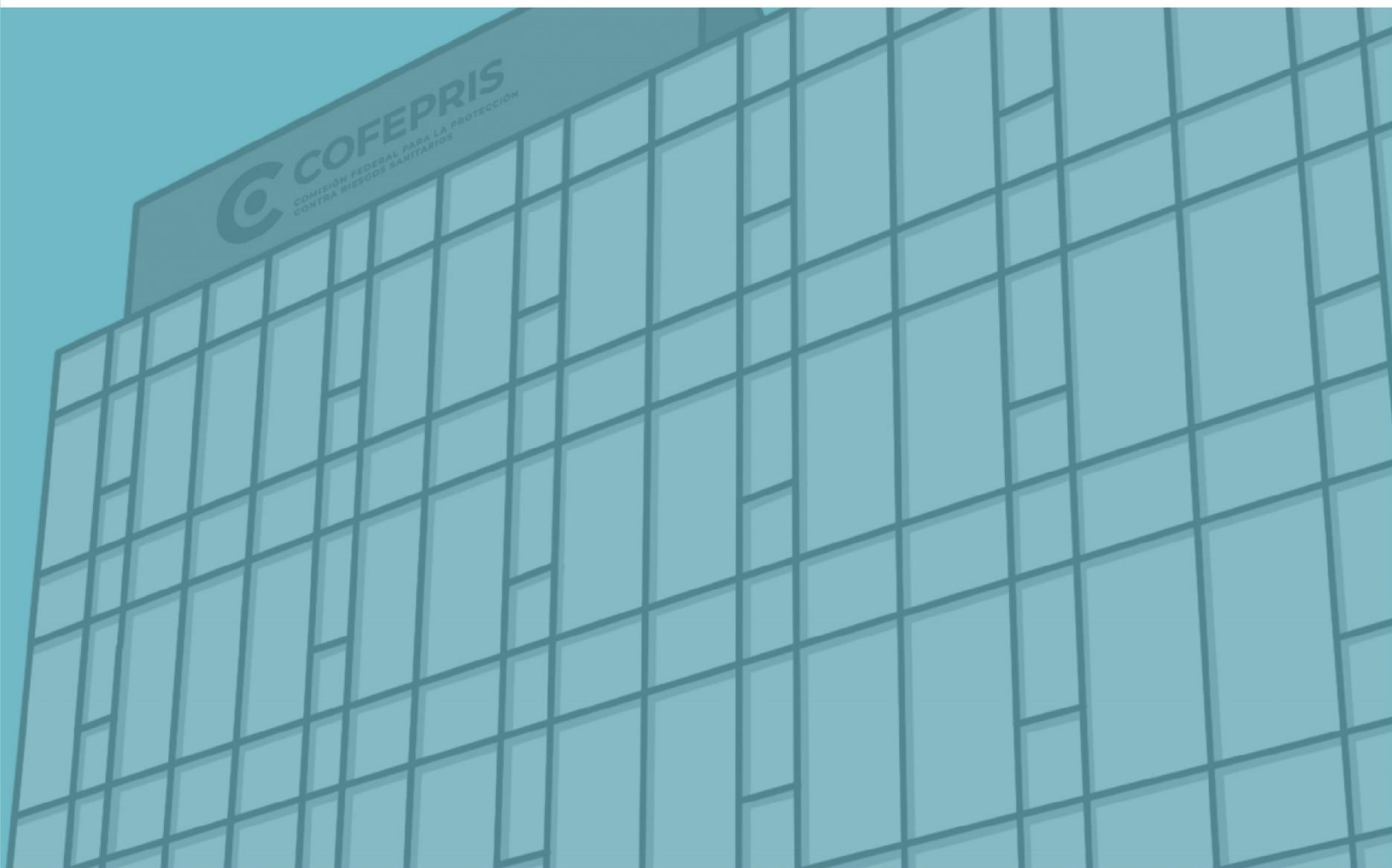


COMUNICADO DE RIESGO A LA POBLACIÓN

**SOBRE EL USO INDISCRIMINADO DE MEDICAMENTOS
CONOCIDOS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1
(SEMAGLUTIDA Y LIRAGLUTIDA)**



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



COFEPRIS
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN
CONTRA RIESGOS SANITARIOS



SOBRE EL USO INDISCRIMINADO DE MEDICAMENTOS CONOCIDOS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 (SEMAGLUTIDA Y LIRAGLUTIDA)

Ciudad de México, a 28 de mayo de 2024.- La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) comunica a médicos y a la población en general sobre el uso indiscriminado que se está haciendo de los productos agonistas del receptor GLP-1 (semaglutida y liraglutida).

ANTECEDENTES

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) **(1)**, Health Canadá **(2)** y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) **(3)**, llevan a cabo investigaciones sobre la posible asociación entre el uso del agonista del receptor del péptido tipo 1 similar al glucagón (GLP-1) y la inducción a autolesiones, ideas suicidas y depresión, así como de los daños por el uso indiscriminado para la pérdida de peso.

El GLP-1 es una hormona producida por las células del yeyuno distal, íleon y colon, al ser estimuladas por la concentración de glucosa presente en la luz intestinal mediante el receptor SGLT1; liberadas a la circulación en un tiempo de tres a cinco minutos después de la ingesta de alimentos.

La hormona GLP-1 es un péptido de 20 aminoácidos, que estimula a los receptores celulares acoplados a proteínas G (GLP-1R), que inducen a un incremento de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y calcio intracelular, seguido de la liberación de insulina dependiente de glucosa por el páncreas. Los GLP-1 participan en la mejora de la función cardíaca, produciendo vasodilatación coronaria; en el sistema nervioso central, estimulan el centro de la saciedad disminuyendo la ingesta de alimento y agua; mientras que a nivel gástrico retarda el vaciamiento y disminuye la secreción de ácido **(4)**.

Derivado de los efectos endocrinológicos de esta hormona para el control de la glucosa, los receptores GLP-1 se han empleado en el tratamiento de pacientes con diagnóstico médico de obesidad o sobrepeso, así como aquellos que adicionalmente a lo anterior padecen de diabetes mellitus tipo 2 **(1)**.

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES GLP-1

Son medicamentos utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y el control de la obesidad, ya que su mecanismo de acción induce la secreción de insulina a través del efecto incretina, junto con otras funciones como el retraso en el vaciamiento gástrico, la inhibición de la producción de glucagón y disminución de apoptosis de las células beta pancreáticas, favoreciendo además su proliferación. Asimismo, presentan efectos en el sistema circulatorio que permiten la reducción de la presión arterial sistólica y diastólica, de la concentración de colesterol total y de los riesgos generales de un evento cardiovascular (5).

Se clasifican en dos categorías de acuerdo a su estructura química: GLP-1 humana y exendina-4 (5,6) (Ver **Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación de los análogos del receptor GLP-1 por estructura química:

GLP-1 humana	Exendina-4
Dulaglutida	Exenatida (dos
Albiglutida	formulaciones)
Liraglutida	Lixisenatida
Semaglutida	
Tirzepatida	

Fuente: Madsbad S 2016 (6)

El grupo de exendina-4 se caracteriza por tener una acción corta, retrasando la velocidad de vaciamiento gástrico, siendo su principal efecto la disminución de la glucosa postprandial; mientras que el grupo de GLP-1 humana tienen un efecto a largo plazo y muestran propiedades insulino-trópicas, observando su efecto en ayuno (4).

Además, existen estudios que relacionan a estos fármacos con la inhibición del apetito mediante su acción directa en el sistema nervioso central, estimulando a las neuronas ricas en proopiomelanocortina (POMC) e inhibiendo a las neuronas AgRP (proteína relacionada con el agouti) situadas en el hipotálamo, las cuales juegan un papel importante en la alimentación (7,8).

Dentro de los **efectos adversos registrados** por el consumo de los agonistas del GLP-1, se encuentran náuseas, vómitos y diarrea, que podrían ocasionar una lesión renal aguda por la contracción del volumen. Otros efectos adversos son estreñimiento, mareos, taquicardia leve, infecciones, cefalea y dispepsia; así como prurito y eritema en el sitio de inyección (5,9). Ver tabla 2 donde se detalla la frecuencia de efectos secundarios.

En las **contraindicaciones para el consumo de estos medicamentos**, se incluyen la hipersensibilidad a la fórmula, el embarazo y la lactancia, gastroparesia, enfermedad inflamatoria intestinal, tumores de la glándula tiroides, uso en menores de 12 años, haber padecido pancreatitis aguda, pancreatitis o cáncer de páncreas, incluidos los tipos hemorrágicos y necrotizantes, disfunción renal grave, retinopatía diabética, antecedentes personales o familiares de neoplasia endocrina múltiple 2A. **(5,10)**.

Además, existe evidencia de una relación estrecha entre GLP-1 y la serotonina, derivado del efecto que tiene esta última hormona en los receptores 5HT para la activación de numerosos receptores acoplados a proteína G de las células beta pancreáticas con impacto sobre la secreción de insulina. **(11,12)**.

Recientemente países como Islandia recibieron reportes de Farmacovigilancia sobre pacientes que consumían medicamentos agonistas del GLP-1 que desarrollaron pensamientos suicidas y de autolesiones. Por lo anterior, agencias de regulación sanitaria, como la EMA, se encuentran investigando al respecto **(1, 13, 15)**.

Tabla 2. Frecuencia de efectos secundarios de los análogos del receptor GLP-1.

Sistema u órgano afectado (MedDRA)	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	No conocido
Inmunológico			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica	
Endócrino y de la nutrición	Hipocalcemia (en combinación con insulina o sulfonilureas)	Hipoglucemia (en combinación con antidiabéticos orales) Disminución del apetito			
Nervioso	Cefalea	Mareo	Disgeusia		
Oculares		Complicaciones en la retinopatía diabética			
Cardiaco			Aumento del riesgo cardiovascular Hipotensión ortostática Hipotensión		
Gastrointestinal	Náusea Diarrea	Vómito Dolor abdominal Distensión abdominal Constipación Dispepsia Gastritis Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico Eructos Flatulencia	Pancreatitis aguda Retardo en el vaciamiento gástrico		

Sistema u órgano afectado (MedDRA)	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	No conocido
Hepatobiliar		Colelitiasis			
Piel y tejido subcutáneo		Pérdida del cabello			Angioedema
Generales y del lugar de administración		Fatiga	Reacciones propias de la inyección		
En investigación		Aumento de la lipasa y amilasa Disminución de peso			

Fuente: Agencia Europea de Medicamentos

Por lo anterior, la información más relevante con la que se cuenta de las agencias reguladoras de medicamentos internacionales referente al estatus de los medicamentos análogos a GLP-1 se describe a continuación:

AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS (EMA)

Medicamentos agonistas del receptor de GLP-1 autorizados:

- Bydureon®
- Byetta®
- Lyxumia®
- Ozempic®
- Rybelsus®
- Saxenda®
- Suliqua®
- Trulicity®
- Xultophy®

La EMA realizó una revisión de los agonistas del receptor de GLP-1 ante el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés), para investigar los datos sobre el posible riesgo de pensamientos suicidas y de autolesión asociados con el uso de medicamentos como Ozempic (semaglutida), Saxenda (liraglutida) y Wegovy (semaglutida).

Sin embargo, en estudios recientes (abril 2024), el PRAC después de revisar la evidencia disponible de estudios no clínicos, ensayos clínicos, datos de vigilancia poscomercialización y los estudios disponibles, ha concluido que dicha información hasta el momento no respalda una asociación causal entre los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) (dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida y semaglutida) con los pensamientos o acciones suicidas y autolesivos.



AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha señalado un aumento en la demanda de algunos de estos medicamentos.

Por lo anterior, la AEMPS publicó la actualización de recomendaciones para disminuir los problemas de suministro de los análogos del receptor GLP-1. Entre las recomendaciones destaca priorizar los tratamientos para mejorar el control glucémico de los adultos con diabetes mellitus tipo 2 y recordar la importancia de seguir las indicaciones de la ficha técnica de estos medicamentos.

ADMINISTRACIÓN DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS DE LOS ESTADOS UNIDOS (FDA)

Los medicamentos Wegovy® (semaglutida) y Saxenda® (liraglutida), cuentan con la autorización de prescripción para el control de peso, asimismo, dentro de sus indicaciones, **advertencias y precauciones**, incluyen el monitorear la depresión y los pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que utilizan estos agonistas de los GLP-1. En caso de presentar dichas manifestaciones se debe discontinuar su uso.

HEALTH CANADA

Health Canada reporta una mayor demanda de estos medicamentos. Desde 2022 se encuentra trabajando con Novo Nordisk y otras partes interesadas para ayudar a garantizar que los pacientes obtengan los medicamentos que necesitan.

CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS DE LA UNIVERSIDAD DE CÓRDOVA

El Centro de Información de Medicamentos de la Universidad de Córdoba, publicó un boletín, en el cual se incluye dentro de las precauciones y advertencias en el uso de la liraglutida (Saxenda®) la ideación o comportamiento suicida. Si bien originalmente fue desarrollada para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, enseguida se evidenció que además de su efecto glucémico, inducía la pérdida de peso.

En este boletín, se indica la ideación o comportamiento suicida, dado que en los ensayos clínicos el 0.3% de los pacientes tratados con liraglutida informó ideación suicida respecto al 0.1% que recibieron placebo.



COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS

Cofepris otorgó en el año 2015 el registro sanitario al primer agonista del receptor del péptido tipo 1 similar al glucagón (GLP-1) indicado para el tratamiento crónico del sobrepeso y la obesidad, Saxenda® (liraglutida).

Mientras que, la primera autorización para este tipo de medicamentos con la indicación para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 fue otorgado a Baietta® (exenatida) en el año 2018 (10,15).

Actualmente, en México se cuenta con el registro sanitario para los siguientes medicamentos agonistas de GLP-1:

- Semaglutida
 - OZEMPIC®
 - RYBELSUS®
 - **WEGOVY®**
- Liraglutida
 - **SAXENDA®**
 - XULTOPHY®
 - VICTOZA®
- Exenatida
 - BYDUREON®
 - BAIETTA®
- Dulaglutida
 - TRULCITY®
- Lixisenatida / Insulina glargina
 - SOLIQUA®

Los medicamentos Ozempic®, Rybelsus®, Xultophy®, Victoza®, Bydureon®, Baietta®, Trulicity® y Soliqua® tienen la indicación terapéutica para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Mientras que **Wegovy®** y **Saxenda®** cuentan con la indicación terapéutica de coadyuvante con una dieta baja en calorías y aumento de la actividad física para el control de peso en pacientes adultos con obesidad o sobrepeso inicial, de acuerdo al índice de masa corporal y comorbilidades (10).

En este sentido, cabe resaltar que este tipo de medicamento por ser fracción IV y de acuerdo al artículo 226 de la Ley General de Salud, para la venta y suministro se **requiere de receta médica** y pueden resurtirse tantas veces como lo indique el médico que prescriba.



Si bien, los medicamentos **Wegovy®** y **Saxenda®** cuentan con autorización en México para llevar a cabo un control de peso, estos deberán prescribirse por el médico especialista, una vez evaluado el paciente, realizados los análisis y emitido el diagnóstico correspondiente, llevando el seguimiento bajo una estricta supervisión.

Asimismo, los medicamentos **Wegovy®** y **Saxenda®** deberán apearse a lo establecido en la NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y remedios herbolarios correspondiente a su numeral 7 instructivo, inserto o prospecto, incisos 1 al 5.

Cabe resaltar que la automedicación o el uso de estos productos de forma indiscriminada y no supervisada por un médico calificado, genera un riesgo a la salud de las personas, ya que el uso de estos medicamentos sin un padecimiento o enfermedad, ocasiona un estrés o sobre actividad en los órganos tales como el hígado o el páncreas entre otros, lo que puede ocasionar un fallo en los mismos.

Recientemente en redes sociales y plataformas de entretenimiento se promueve el uso de estos productos, para la pérdida de peso en un periodo de tiempo corto, lo que genera daño a la salud, que va desde una reacción adversa hasta una lesión leve o incluso la muerte. Por ello es necesaria la valoración, prescripción y supervisión de un médico especialista. **(18, 19, 20)**

RECOMENDACIONES DE COFEPRIS

- **No adquirir medicamentos o cualquier otro insumo para la salud a través de plataformas de venta, internet, redes sociales, en vía pública o comercio/establecimiento informal.**
- **No adquirirlos en establecimientos donde no les soliciten al momento de la compra, la receta médica, o que no cuenten con un aviso de funcionamiento o carezcan de las autorizaciones correspondientes.**
- No adquirir medicamentos que presenten cualquier otro idioma diferente al español, que no presenten un registro sanitario, además de evitar el uso de medicamentos para fines diferentes a los autorizados en su registro sanitario.



- En caso de tener dudas acerca de la autenticidad de cualquier medicamento contactar al titular del registro sanitario.
- Adquirir medicamentos únicamente en lugares legalmente establecidos, que cuenten con las autorizaciones correspondientes por parte de esta autoridad sanitaria.

¿CÓMO REPORTAR UN PROBLEMA?

Si ha utilizado el medicamento y ha presentado cualquier reacción adversa o malestar, favor de reportarlo en el siguiente enlace [en línea](#) o al correo electrónico: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

En caso de identificar el medicamento a la venta sin requerir la receta médica correspondiente, realizar la [denuncia sanitaria](#).

Para mayor información acerca de riesgos de comprar medicamentos en establecimientos no autorizados, consulta la siguiente página web: <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/riesgos-de-comprar-medicamentos-en-establecimientos-no-autorizados>

REFERENCIAS

1. EMA. (2023). EMA statement on ongoing review of GLP-1 receptor agonists. Obtenido del sitio <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists>
2. Health Canada. (2023). The supply and use of Ozempic. Obtenido del sitio <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-shortages/information-consumers/supply-notice/ozempic.html>
3. U.S. Food and Drug Administration. (2023). Medications Containing Semaglutide Marketed for Type 2 Diabetes or Weight Loss. Obtenido del sitio <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/medications-containing-semaglutide-marketed-type-2-diabetes-or-weight-loss>
4. Rico-Fontalvo JE, Daza-Arnedo R, Raad-Sarabia M, Pájaro-Galvis N, Correa-Guerrero J, Villacob-Oviedo A, et al. (2021). Agonistas del receptor Glp-1: Desde su efecto fisiológico en el sistema incretina hasta el rol en enfermedad renal diabética. Arch Med;17(2), doi: 10.3823/1463



5. Collins, L., & Costello, R. A. (2023). Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
6. Madsbad S. (2016). Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes, obesity & metabolism*, 18(4), 317–332. <https://doi.org/10.1111/dom.12596>
7. He, Z., Gao, Y., Lieu, L., Afrin, S., Cao, J., Michael, N. J., Dong, Y., Sun, J., Guo, H., & Williams, K. W. (2019). Direct and indirect effects of liraglutide on hypothalamic POMC and NPY/AgRP neurons - Implications for energy balance and glucose control. *Molecular metabolism*, 28, 120–134. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.07.008>
8. Alonso, R., Olivos, C. (2020) La relación entre la obesidad y estados depresivos. *Revista Médica Clínica Las Condes*. Vol. 31, Issue 2, Pages 130-138, ISSN 0716-8640, <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.02.004>.
9. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Adv Ther*. 2021 Jun;38(6):2821-2839. doi: 10.1007/s12325-021-01710-0.
10. Consulta de Registros Sanitarios. (n.d.). [Tramiteselectronicos02.Cofepris.gob.mx](https://tramiteselectronicos02.Cofepris.gob.mx). <https://tramiteselectronicos02.cofepris.gob.mx/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx>
11. Cataldo, L. R., Cortés, V. A., Galgani, J. E., Olmos, P. R., & Santos, J. L. (2014). Papel de la serotonina periférica en la secreción de insulina y la homeostasis de la glucosa [Role of peripheral serotonin in the insulin secretion and glucose homeostasis]. *Nutricion hospitalaria*, 30(3), 498–508. <https://doi.org/10.3305/nh.2014.30.3.7531>.
12. Ripken, D., van der Wielen, N., Wortelboer, H. M., Meijerink, J., Witkamp, R. F., & Hendriks, H. F. (2016). Nutrient-induced glucagon like peptide-1 release is modulated by serotonin. *The Journal of nutritional biochemistry*, 32, 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.03.006>
13. Nakanishi R, Hirose T, Tamura Y, Fujitani Y, Watada H. Attempted suicide with liraglutide overdose did not induce hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Jan;99(1):e3-4. doi: 10.1016/j.diabres.2012.10.017.
14. O'Neil PM, Aroda VR, Astrup A, Kushner R, Lau DCW, Wadden TA, Brett J, Cancino AP, Wilding JPH; Satiety and Clinical Adiposity - Liraglutide Evidence in individuals with and without diabetes (SCALE) study groups. Neuropsychiatric safety with liraglutide 3.0 mg for weight management: Results from randomized controlled phase 2 and 3a trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Nov;19(11):1529-1536. doi: 10.1111/dom.12963.
15. Aprueba la COFEPRIS primer tratamiento para el manejo crónico de la obesidad en México - Federación Mexicana de Diabetes, A.C. (2015, October 2).



<https://fmdiabetes.org/aprueba-la-cofepris-primer-tratamiento-para-el-manejo-cronico-de-la-obesidad-en-mexico/>

- 16. Naciones Unidas (ONU) (2023). El suicidio aumenta en América Latina mientras, disminuye en el resto del mundo. <https://news.un.org/es/story/2023/02/1518852>
- 17. INEGI (2023) Día mundial para la prevención del suicidio. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2023/EAP_Suicidio23.pdf
- 18. OMS Uso racional de medicamentos y otras tecnologías sanitarias <https://www.paho.org/es/temas/uso-racional-medicamentos-otras-tecnologias-sanitarias#:~:text=Los%20medicamentos%20esenciales%20deben%20estar,y%20la%20comunidad%20puedan%20pagar.>
- 19. OMS abuso de sustancias <https://www.paho.org/es/temas/abuso-sustancias>
- 20. El uso indebido de los medicamentos recetados

<https://nida.nih.gov/es/publicaciones/los-medicamentos-de-prescripcion-abuso-y-adiccion/panorama-general#:~:text=El%20abuso%20o%20uso%20indebido,un%20estado%20de%20euforia%20o%20%22>

