

Boletín Informativo

Nº26

- ✦ **Mepolizumab y alopecia.** Caso clínico y discusión. Señal presentada al Comité técnico de Farmacovigilancia de la AEMPS.
- ✦ **Semaglutida e Ileo paralítico.** Un riesgo en estudio.
- ✦ **RAM paradójicas: Hidradenitis por secukinumab.**

Mepolizumab y Alopecia

Desde un caso detectado en un hospital canario por un servicio de Alergología hasta la evaluación de un nuevo riesgo.

Ya en el artículo “Real-World Safety Profile of Biologic Drug for Severe Uncontrolled Asthma”, elaborado por el Centro de Farmacovigilancia de Canarias, se señalaba la alopecia como una reacción estadísticamente relacionable con el mepolizumab.

La notificación de un nuevo caso desde un Servicio de Alergología resultó en el análisis en profundidad de esta asociación y su presentación como un nuevo riesgo a las autoridades reguladoras.

Caso:

Paciente femenina con alergia, dermatitis atópica, hidradenitis, rinoconjuntivitis y asma grave eosinofílico que recibe tratamiento con mepolizumab a razón de 100 mg cada 4 semanas por vía subcutánea desde el 5/1/2024. De forma concomitante recibía por vía inhalatoria salbutamol+beclometasona, formoterol y glicopirronio bromuro.

Aproximadamente un año después empieza a quejarse de pérdida relevante de la densidad capilar.

Alopecia:

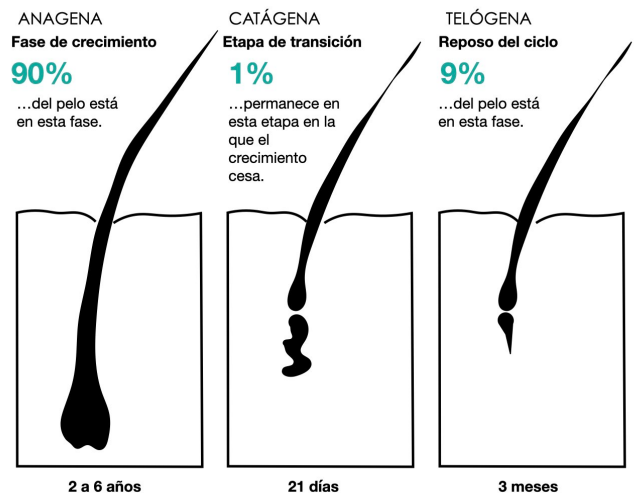
La alopecia por fármacos suele ser de tipo no cicatricial, reversible y difusa.

La que ocurre en los primeros días tras la administración del fármaco suele deberse a la interrupción de la fase anágena, de crecimiento del cabello. Es una pérdida abrupta y generalizada del cabello, conocida como efluvio anágeno y es típico de las terapias anticancerígenas.

Cuando la pérdida del cabello aparece más tardíamente (2-4 meses tras iniciar el medicamento) se denomina

efluvio telógeno y es más habitual con anticonceptivos hormonales o anticoagulantes.

Figura 1: Ciclo capilar.



Mepolizumab:

Es un anticuerpo monoclonal humanizado (es decir, al menos el 90% de su estructura es humana mientras el 10% restante es murino).

Esta formado por una IgG1, kappa. Actúa sobre la IL-5 impidiendo su unión al receptor en el eosinófilo, disminuyendo la producción y supervivencia de estos.

Fue autorizado por primera vez a finales del 2015 indicado para:

- Asma eosinofílico grave.
- Rinosinusitis crónica con pólipos nasales.
- Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis
- Síndrome hipereosinofílico.

NOTIFIQUE SUS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS



922 677 281

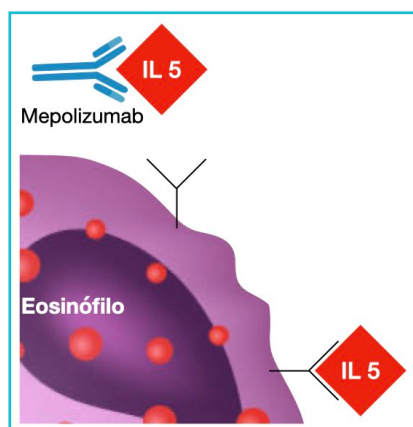


farmacovigilancia@gscanarias.com



www.farmacovigilanciacanarias.org

Figura 2: Mecanismo de acción del mepolizumab..



Analisis de casos y plausibilidad.

En FEDRA (AEMPS) pudimos localizar 10 casos de alopecia asociada al uso de mepolizumab y 93 en VigiBase (OMS). En ambas bases la asociación era estadísticamente significativa. También había datos para sospechar un efecto de clase: De los otros miembros del grupo ATC, uno tiene recogido este riesgo en ficha técnica (omalizumab) y en otro los datos referentes a esta asociación también son estadísticamente significativos (benralizumab).

Como mecanismo para explicar este efecto se proponen tres posibilidades:

- Alteración del equilibrio inmunológico con predominio de la vía Th1/IFN- γ que favorece la fase catágena y telógena del folículo y su caída.
- Los eosinófilos están implicados en la reparación tisular por lo que su supresión podría alterar la red de citoquinas implicada en el ciclo piloso.
- Pérdida de la tolerancia inmunológica con aparición de reacciones paradójicas que podrían afectar a los folículos pilosos.

Esta asociación puede constituir la identificación de un nuevo riesgo para el mepolizumab y por lo tanto constituye una señal.

Semaglutida e ileo paralítico.

Relación entre la parálisis intestinal sin obstrucción y la semaglutida.

¿un nuevo riesgo para los análogos de la GLP-1?

Tras la notificación de un caso de parálisis intestinal por semaglutida, reacción adversa grave no bien descrita en la ficha técnica de los fármacos que contienen este principio activo, el Centro de Farmacovigilancia de Canarias inicia el procedimiento de generación de señales establecido por el SEFV-H, con el objetivo de valorar si esta reacción adversa supone un nuevo riesgo para la semaglutida.

Semaglutida:

Es un análogo de la GLP-1 (hormona fisiológica que desempeña diversas funciones en la regulación del apetito y la glucosa) que actúa como agonista de su receptor, uniéndose a éste y produciendo su activación. Los efectos de la semaglutida sobre la glucosa y el apetito están mediados específicamente por los receptores de GLP-1 presentes en el páncreas y el cerebro. De esta manera, semaglutida reduce la glucosa en sangre, mediante la estimulación de la secreción de insulina y la disminución de la secreción de glucagón cuando la glucosa en sangre es elevada. Durante la hipoglucemia, semaglutida disminuye la secreción de insulina y no afecta a la secreción de glucagón. Además, semaglutida produce un ligero retraso en el vaciamiento gástrico. Son varias las indicaciones autorizadas para la semaglutida.

Tabla1. Presentaciones e indicaciones de la semaglutida

Semaglutida ATC A10BJ06 Otros análogos al péptido similar al glucagón (GLP-1)	
Medicamentos (Marca)	Indicación
Ozempic®	diabetes mellitus tipo 2
Rybelsus®	diabetes mellitus tipo 2
Wegovy®	control del peso

Con respecto a su seguridad, revisadas las Fichas técnicas ninguna de ellas contempla la parálisis intestinal o íleo paralítico como reacción adversa conocida. A nivel gastrointestinal las reacciones adversas más frecuentes son las náuseas y las diarreas. Otros problemas relacionados son: vómitos, dolor y distensión abdominal, estreñimiento, dispepsia, gastritis, reflujo y flatulencia.



Poco frecuentes o raras son la pancreatitis aguda o el retraso del vaciamiento gástrico, incluso la obstrucción intestinal con una frecuencia no conocida y basado en informes pos-comercialización. Por otro lado, en las fichas técnicas de los fármacos que contienen semaglutida aprobadas por la FDA, se indica que: “durante la etapa poscomercialización de la semaglutida, se han notificado casos de “íleus”. Esta información se incorporó en la actualización de la ficha técnica de Ozempic en el suplemento 20 de 22/09/2023.

Ileo paralítico: Parálisis intestinal.

Ileo, síndrome de oclusión intestinal, abdomen agudo obstructivo (AAO) u obstrucción intestinal se utilizan indistintamente aunque normalmente se reservan el nombre de íleo para aquellos de causa funcional no mecánica y el de obstrucción intestinal para aquellos otros procesos causados por una interrupción mecánica del intestino.

El íleo es un cuadro abdominal urgente encuadrado sindrónicamente en el abdomen agudo.

En relación a las causas farmacológicas, ciertos fármacos pueden interferir en los movimientos intestinales, principalmente narcóticos, bloqueantes de los canales del calcio, algunos antidepresivos, metoclopramida, eritromicina, cisaprida o domperidona.

Análisis de desproporcionalidad estadística en FEDRA y Vigibase:

En FEDRA hay registrado un único caso de íleo paralítico y un único caso de Pseudo-obstrucción intestinal por semaglutida, por lo que esta asociación fármaco-RAM no tiene significación estadística y por tanto no supone un nuevo riesgo para la semaglutida como principio activo. En la base de datos de la OMS (VigiBase) a nivel Europeo tampoco se observa significación estadística: Doce casos observados frente a 8 esperados. Sin embargo, a nivel global teniendo en cuenta los casos notificados dentro y fuera de Europa, sí hay desproporcionalidad estadística.

Tabla 2. Principios activos ATC A10BJ comercializados en España

ATC A10BJ
Otros análogos al péptido similar al glucagón (GLP-1)
Exenatida
Liraglutida
Dulaglutida
Semaglutida

A nivel del grupo terapéutico ATC A10BJ “otros análogos al péptido similar al glucagón (GLP-1)” se observa significación estadística de esta asociación fármaco-RAM tanto en FEDRA como en VigiBase. Cabe señalar que la ficha técnica de Trulicity® (liraglutida) incluye entre sus reacciones adversas la obstrucción intestinal no mecánica.

Mecanismo de plausibilidad biológica.

En relación al mecanismo de plausibilidad biológica que pudiera explicar este proceso, se postula un desequilibrio entre las funciones excitatorias e inhibitorias dentro del haz neuromuscular intestinal, que da lugar a un deterioro motor y a la dilatación intestinal.

Otra hipótesis se basa en la acción de los análogos de la GLP-1 sobre las neuronas del plexo mientérico del intestino.

Conclusiones.

La base de datos de la OMS muestra significación estadística de la asociación semaglutida-íleo paralítico a nivel global.

A nivel de ATC hay significación estadística para la asociación entre parálisis intestinal y los análogos al péptido similar al glucagón (GLP-1).

Recientemente ha habido una modificación de la Ficha Técnica de Ozempic® por la FDA, incorporándose como RAM el íleus, atendiendo a la información poscomercialización.

Existe un posible mecanismo de acción que puede sustentar la aparición de una parálisis intestinal en relación al uso de semaglutida en particular y de los análogos al péptido similar al glucagón GLP-1 en general.

RAM paradójicas

Hidradenitis supurativa por secukinumab

Entendemos por RAM paradójica el efecto de un medicamento donde este origina de novo o empeora alguna de las indicaciones para la que está autorizado.

La notificación de un caso correspondiente a una mujer de 15 años en tratamiento con secukinumab para la psoriasis que desarrolló hidradenitis en relación al biológico fue el desencadenante que puso en marcha el presente análisis y la subsiguiente señal.

Hidradenitis:

De etiología multifactorial, causa la obstrucción del folículo cutáneo a nivel axilar o perineal, cursando en brotes.

NOTIFIQUE SUS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Teléfono: 922 677 281- Fax: 922 677 284 - www.farmacovigilanciakanarias.org

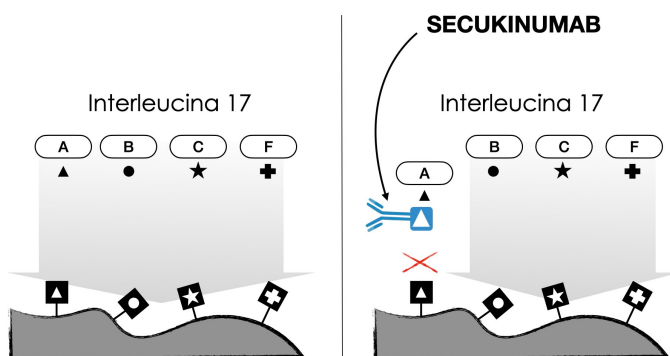
La clasificación de **Hurley** establece tres estadios:

- I. Abscesos, únicos o múltiples.
- II. Abscesos/túneles/fístulas/cicatrices separados.
- III. Abscesos/túneles/fístulas/cicatrices confluentes.

El tratamiento incluye cirugía, antibióticos y el uso de medicamentos biológicos.

Secukinumab:

Ac. monoclonal recombinante humano que se une al dímero A de la IL-17 (La IL 17 se compone de varios dímeros), impidiendo su acoplamiento al receptor.



Relación secukinumab-hidradenitis:

La RAM paradójica puede ser fácilmente interpretada como falta de eficacia de fármaco. Para descartar que los casos de esta asociación localizados en FEDRA pudieran deberse a ello excluimos todos los casos en los que apareciese la hidradenitis entre los antecedentes o las indicaciones.

Con estas condiciones la asociación resultaba estadísticamente significativa tanto en FEDRA como en Vigibase.

Mecanismo de plausibilidad:

Los mecanismos por los cuales los medicamentos biológicos en general causan procesos inflamatorios cutáneos pueden involucrar a alguno o varios de los siguientes procesos:

1. Desequilibrio de citoquinas a nivel de la piel.
2. Cambio en el patrón de respuesta inmunitaria cutánea.
3. Desplazamiento espacial de células inmunitarias innatas o adaptativas activadas a la piel.
4. Desequilibrio o disfunción de las células T reguladora.

En el caso específico del secukinumab, la IL 17 se compone de varios dímeros, de los que solo el A es bloqueado, permaneciendo sin interferencias el C (que se sabe que juega un papel en la patogenia de la hidradenitis) y el F.

Además los cambios en el patrón inmunitario podrían favorecer la infección bacteriana del folículo y así poner en marcha la cascada inflamatoria.

Conclusiones:

La hidradenitis produce afectación importante de calidad de vida. Morbilidad relevante.

Existe una desproporción estadísticamente significativa de la notificación en FEDRA, Eudravigilance y Vigibase.

Existe una hipótesis de plausibilidad biológica, que explica la inflamación en piel y desarrollo de la RAM.



Bibliografía

Mepolizumab y alopecia

Nixon R, et al. Case of paradoxical adverse response to mepolizumab with mepolizumab-induced alopecia in severe eosinophilic asthma. *BMJ Case Rep* 2020;13:e233161. doi:10.1136/bcr-2019-233161 ♦ Eriko Tsuboi et al. Long-term safety effectiveness of mepolizumab for patients with bronchial asthma in routine clinical practice in Japan – final report of special drug use investigation. *Respir Invest.* https://doi.org/10.1016/j.resinv.2025.05.03 ♦ Boada-Fernández-del-Campo, C.; García-Sánchez-Colomer, M.; Fernández-Quintana, E.; Poza-Guedes, P.; Rolingson-Landaeta, J.L.; Sánchez-Machín, I.; González-Pérez, R. Real-World Safety Profile of Biologic Drugs for Severe Uncontrolled Asthma: A Descriptive Analysis from the Spanish Pharmacovigilance Database. *J. Clin. Med.* 2024, 13, 4192. https://doi.org/10.3390/jcm13144192. ♦ Cutroneo PM, et al. Safety of Biological Therapies for Severe Asthma: An Analysis of Suspected Adverse Reactions Reported in the WHO Pharmacovigilance Database. *BioDrugs.* https://doi.org/10.1007/s40259-024-00653-6 ♦ Sunny Park et al. Short communication: Comments on hair disorders associated with dupilumab based on Vigibase. *PLoS One.* https://doi.org/10.1007/s40259-024-00653-6 ♦ Lacueva Modrego, L., Ferrando Barberá, J., 2000. Alopecias: orientación diagnóstica, clínica y terapéutica. *Medicina Integral* 35, 54–71 ♦ Shapiro J, Hordinsky M. Evaluation and diagnosis of hair loss [Internet]. In: Callen JP, Ofori AO, Hussain Z, editors. *UpToDate*; [updated 2023 Oct 4; cited 2025 Jul 11] ♦ European Dermatology Forum. S3 – European Dermatology Forum guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men [Internet]. Developed by the Guideline Subcommittee “Androgenetic Alopecia” of the European Dermatology Forum; 2017 [cited 2025 Jul 11]. ♦ Hill RC, Zeldin SD, Lipner SR. Drug-Induced Hair Loss: Analysis of the Food and Drug Administration's Adverse Events Reporting System Database. *Skin Appendage Disord.* 2025 Feb;11(1):63–69. doi: 10.1159/000540104 ♦ Piton Rissardo, Jamir; Fornari Caprara, Ana Leticia; Casares, Maritsa; Skinner, Holly J.; Hamid, Um. 2023 Antiepileptic Medication-Induced Alopecia: A Literature Review. *The Free Library* (June) ♦ T. Ito et al. Interferon- γ is a potent inducer of catagen-like changes in cultured human anagen hair follicles. *Br J Dermatol.* DOI 10.1111/j.1365-2133.2005.06453.x ♦ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nucala 100 mg polvo para solución inyectable (mepolizumab) [Internet]. Madrid: AEMPS; [última revisión aprox. 2024] [citado 2025 Jul 11]. ♦ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Xolair (omalizumab) [Ficha técnica]. Madrid: AEMPS; [Internet]. [cited 2025 Jul 11] ♦ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Humira (adalimumab) [Ficha técnica]. Madrid: AEMPS; [Internet]. [cited 2025 Jul 11].

Semaglutida e ileo paralítico

Daniels AH, Ritterman SA, Rubin LE. Paralytic Ileus in the Orthopaedic Patient: *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 2015;23(6):365–372. doi:10.5435/JAAOS-D-14-00162 ♦ Du Y, Zhang M, Wang Z, et al. A real-world disproportionality analysis of semaglutide: Post-marketing pharmacovigilance data. *J of Diabetes Invest.* 2024;15(10):1422–1433. doi:10.1111/jdi.14229 ♦ Faillie JL, Yin H, Yu OHY, et al. Incretin-Based Drugs and Risk of Intestinal Obstruction Among Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(1):272–282. doi:10.1002/cpt.2430 ♦ García JMP, Ossorio MAM, Gallego JMI. Ileo intestinal. *Medicine – Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2016;12(7):346–362. doi:10.1016/j.med.2016.03.011 ♦ Javed F, Shaat IAA, Oyibo SO. Semaglutide-Induced Small Bowel Pseudo-Obstruction and Ileitis in a Patient With Type 2 Diabetes: A Case Report. *Cureus.* Published online July 20, 2025. doi:10.7759/cureus.88350 Niece M, Dec A, Borówka M, et al. Molecular Mechanisms behind Obesity and Their Potential Exploitation in Current and Future Therapy. *JMS.* 2024;25(15):8202. doi:10.3390/jms25158202 ♦ Shemies RS, Abdalbari M, Nasreldin EK, et al. Semaglutide Induced Gastric Outlet Obstruction: A Case Report. 2022;45(06). ♦ Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kozouh A, Eminan M. Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. *JAMA.* 2023;330(18):1795. doi:10.1001/jama.2023.19574 ♦ Castillo-García IM, Maestro G, Puerta S, Ostos F, Nava P, Losada I. Clozapine-induced paralytic ileus. *Actas Esp Psiquiatr.* 2016;44(1):44–45.

Secukinumab e hidradenitis

Babino G, D'Ambra I, Fulgione E, Alfano R, Verolino P, Argenziano G. Secukinumab-induced paradoxical hidradenitis suppurativa successfully treated with adalimumab. *Int J Dermatology.* 2022;61(2). doi:10.1111/ijd.15730 ♦ Bitterman D, Wang JY, Collins A, et al. The role of IL-17 and Th17 cells in keloid pathogenesis. *Arch Dermatol Res.* 2024;316(9):626. doi:10.1007/s00403-024-03352-y ♦ Faivre C, Villani AP, Aubin F, et al. Hidradenitis suppurativa (HS): An unrecognized paradoxical effect of biologic agents (BA) used in chronic inflammatory diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2016;74(6):1153–1159. doi:10.1016/j.jaad.2016.01.018 ♦ Fauny M, Moulin D, D'Amico F, et al. Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blockers. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2020;79(9):1132–1138. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217927 ♦ Fletcher JM, Moran B, Petrasca A, Smith CM. IL-17 in inflammatory skin diseases psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Clinical and Experimental Immunology.* 2020;201(2):121–134. doi:10.1111/cei.13449 ♦ Garcovich S, De Simone C, Genovesi G, Berti E, Cugno M, Marzano AV. Paradoxical Skin Reactions to Biologics in Patients With Rheumatologic Disorders. *Front Pharmacol.* 2019;10:282. doi:10.3389/fphar.2019.00282 ♦ Marasca C, Megna M, Balato A, Balato N, Napolitano M, Fabbrocini G. Secukinumab and hidradenitis suppurativa: Friends or foes? *JAAD Case Reports.* 2019;5(2):184–187. doi:10.1016/j.jidcr.2018.12.002 ♦ Martina E, Campanati A, Giuliodori K, Offidani A. Hidradenitis suppurativa in Crohn's disease during adalimumab therapy: a paradox? *Acta Dermatovenereologica Alpina Pannonica et Adriatica.* 2016;26(1). doi:10.15570/actaapa.2017.6 ♦ Martorell A, García-Martínez FJ, Jiménez-Gallo D, et al. Actualización en hidradenitis suppurativa (I): epidemiología, aspectos clínicos y definición de severidad de la enfermedad. *Actas Dermo-Sifilográficas.* 2015;106(9):703–715. doi:10.1016/j.ad.2015.06.004 ♦ Mital R, Gray A, Minta A, et al. Novel and Off-Label Biologic Use in the Management of Hidradenitis Suppurativa, Pyoderma Gangrenosum, Lichen Planus, and Seborrheic Dermatitis: A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(1):77–94. doi:10.1007/s13555-022-00860-5 ♦ Navarro-Triviño FJ, Sánchez-Parera R, Ruiz-Villaverde R. Secukinumab-induced paradoxical hidradenitis suppurativa. *Dermatologic Therapy.* 2020;33(1). doi:10.1111/dth.13150 ♦ Neves JM, Cunha N, Lencastre A, Cabete J. Paradoxical hidradenitis suppurativa to biologic agents: a case series and literature review. *Int J Dermatology.* 2019;58(11). doi:10.1111/ijd.14585 ♦ Puig L. Paradoxical Reactions: Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents, Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab, and Others. In: Puig L, Gulliver W, eds. *Current Problems in Dermatology.* Vol 53. S. Karger AG; 2018:49–63. doi:10.1159/00047947 ♦ Ruggiero A, Martora F, Picone V, Marano L, Fabbrocini G, Marasca C. Paradoxical Hidradenitis Suppurativa during Biologic Therapy, an Emerging Challenge: A Systematic Review. *Biomedicine.* 2022;10(2):455. doi:10.3390/biomedicine10020455 ♦ Toussiroit E, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open.* 2016;2(2):e000239. doi:10.1136/rmdopen-2015-000239 ♦ Unal Enginar A, Gundogdu M. Successful treatment of hidradenitis suppurativa with secukinumab in a patient with ankylosing spondylitis and Familial Mediterranean Fever. *Modern Rheumatology Case Reports.* 2022;6(1):19–21. doi:10.1093/mrcr/rxab008