

LIRAGLUTIDA

**Blasco Guerrero M, Martín Alcalde E. S.º de Farmacia del Hospital Universitario de Guadalajara.
Seisdedos Elcuaz R, Fraga Fuente MD. S.º de Farmacia del Hospital General La Mancha Centro de Alcázar de San Juan**

Liraglutida es un hipoglucemiante incretín-mimético de administración subcutánea y elevado coste, autorizado para tratar la diabetes mellitus tipo II en combinación con antidiabéticos orales (ADO). Utilizado junto a dos ADO (triple terapia) podría ser una alternativa a la insulización, cuando no se alcance un control glucémico adecuado con las dosis máximas de éstos.

INDICACIONES

Tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 en combinación con: 1) Metformina o una sulfonilurea, en pacientes con control glucémico insuficiente a pesar de haber recibido la dosis máxima tolerada de alguno de ellos en monoterapia. 2) Metformina y una sulfonilurea, o bien metformina y una tiazolidindiona, en pacientes con control glucémico insuficiente a pesar de la terapia doble¹.

POSOLOGÍA

La dosis inicial es de 0,6 mg/día. Transcurrida al menos una semana, debe incrementarse a 1,2 mg. En función de la respuesta clínica, al menos una semana después, es posible aumentar a 1,8 mg. No se recomiendan dosis superiores a 1,8 mg. Al añadir liraglutida a un tratamiento con una sulfonilurea, se debe considerar la disminución de la dosis de la sulfonilurea.

Liraglutida se administra subcutánea, una vez al día en cualquier momento, con independencia de las comidas¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Es un análogo del péptido-1 similar al glucagón que favorece la secreción de insulina y reduce los niveles de glucagón en sangre, de una forma dependiente de la glucosa. Durante la hipoglucemia, disminuye la secreción de insulina y no afecta a la de glucagón. El mecanismo hipoglucemiante también implica un retraso leve en el vaciamiento gástrico. Liraglutida reduce el peso corporal mediante mecanismos que implican una reducción del apetito. Alcanza su concentración máxima a las 8-12 horas de su administración. La unión a proteínas plasmáticas es amplia (>98%). La semivida de eliminación es, aproximadamente, de 13 horas¹.

EFICACIA CLÍNICA

Se ha evaluado en cinco ensayos clínicos pivotaes controlados, con asignación aleatoria, multicéntricos, de grupos paralelos y doble ciego frente a comparador activo, conocidos como Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) program². En cuatro, se utiliza en terapia combinada doble o triple junto con metformina, sulfonilurea o tiazolidindiona con una duración de 26 semanas. En el quinto estudio se evalúa liraglutida frente a glimepirida en monoterapia con una duración de 52 semanas (indicación no aprobada en España).

Estos estudios incluyeron a 3.978 pacientes adultos (18-80 años), con DM2 con control glucémico inadecuado a pesar del tratamiento con uno o dos antidiabéticos orales (ADO). La variable principal fue la valoración del control glucémico medido

por el cambio en la hemoglobina glicosilada (HbA1c). La variación en el peso corporal, la glucosa plasmática en ayunas, la glucemia postprandial y la presión sanguínea fueron variables secundarias.

En estos estudios liraglutida redujo significativamente la HbA1c comparado con placebo. Frente a comparadores activos, en doble terapia no hubo diferencias entre liraglutida a dosis máxima+metformina y metformina+glimepirida (reducción del valor de HbA1c del 1% vs 0,99%; p=0,85). La asociación liraglutida 1,8 mg+glimepirida fue más efectiva que glimepirida+rosiglitazona 4 mg, (redujo la HbA1c en un 1,13% frente a un 0,44%; p<0,001). Hay que tener en cuenta que la dosis de rosiglitazona usada en este ensayo fue más baja de la habitual. En triple terapia con metformina y glimepirida, liraglutida ha demostrado ser más efectiva que insulina glargina +metformina+glimepirida, consiguiendo una disminución en la HbA1c del 1,33% vs 1,09%; p=0,0029. Liraglutida en combinación con otros ADO se asoció con una reducción de peso sostenida en un rango entre 1 y 2,8 kg.

Existe otro estudio³ que compara liraglutida 1,8 mg con exenatida 10 µg dos veces al día, en pacientes con DM2 con inadecuado control glucémico con dosis máximas de metformina, sulfonilurea o ambas. Se observó una reducción en los valores de HbA1c de 1,1% comparado con 0,8% de reducción con exenatida, p<0,0001. Las reducciones en el peso fueron similares con ambos tratamientos (3,2 kg con liraglutida vs 2,9 kg con exenatida).

En otro estudio⁴, se comparó liraglutida frente a sitagliptina en pacientes con DM2 no controlados con metformina. La variable principal fue la variación en el nivel de HbA1c y se observó una reducción estadísticamente significativa de -1,5% con 1,8 mg de liraglutida y de -0,9% con 100 mg de sitagliptina. El cambio absoluto en el peso observado fue de -3,38 kg y -0,96 g, respectivamente.

SEGURIDAD

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron: náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal y dispepsia. Éstas pueden aparecer con mayor frecuencia al inicio de la terapia y suelen disminuir transcurridos días o semanas. Evaluar cuidadosamente si se producen náuseas y vómitos graves y persistentes ya que puede ser una manifestación temprana de pancreatitis⁵. También fueron frecuentes dolor de cabeza, nasofaringitis e hipoglucemia. Se ha observado que la hipoglucemia grave ocurre principalmente cuando se combina con una sulfonilurea. En los ensayos clínicos

aparecieron casos de bocio, neoplasias tiroideas e incrementos de calcitonina, el ratio de cáncer de tiroides fue ligeramente superior en el grupo de liraglutida. Un estudio post-hoc concluye que la incidencia de efectos adversos cardiovasculares mayores asociados a liraglutida fue <1%, con lo que se encuentra dentro de los límites de seguridad cardiovascular que define la FDA⁶. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. No se recomienda el uso de liraglutida en pacientes con disfunción renal moderada y grave, ni en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática^{1,2}.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

Liraglutida no debería ser utilizada de elección en terapia dual, salvo intolerancia o contraindicación a metformina o glimepirida, ya que la combinación metformina+glimepirida es más costo-efectiva y es la recomendada por las Guías de Práctica Clínica^{7,8}.

En triple terapia parece más eficaz, y su combinación con metformina y sulfonilurea o tiazolidindiona, podría ser una alternativa al comienzo de la insulinización.

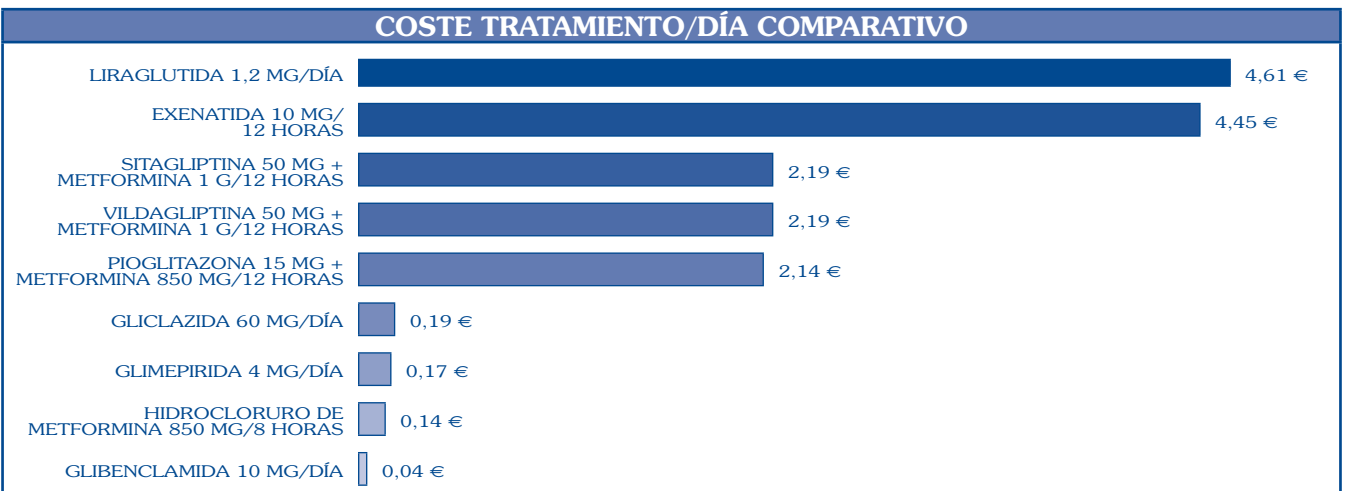
Produce menos hipoglucemias y mayor reducción en el peso, y aunque, actualmente, se desconoce la relevancia clínica que

tiene la disminución en el peso, puede ser una opción adecuada en pacientes obesos⁸. De hecho el consenso de la Asociación Americana y Europea⁹ sobre el estudio de la diabetes establece, en un algoritmo nivel 2 (menos avalado científicamente), que se pueden usar tiazolidindionas o análogos GLP1 en pacientes en los que la hipoglucemia sea particularmente indeseable, o se requiera una disminución de peso importante.

CONCLUSIONES

1. Actualmente la eficacia de liraglutida solo se ha evaluado utilizando variables intermedias, principalmente la disminución en la HbA1c, y durante un período de tiempo corto. Son necesarios estudios a largo plazo que valoren variables clínicas que incluyan morbilidad y mortalidad para determinar adecuadamente su eficacia y seguridad a largo plazo.
2. En terapia dual no ha demostrado ser más eficaz que la combinación metformina + glimepirida.
3. En triple terapia parece más eficaz y podría ser una alternativa al comienzo de la insulinización.
4. El coste es muy superior a metformina, sulfonilureas, gliptinas y tiazolidindionas.

Presentaciones:	Victoza® 6 mg/ml 2 plumas precargadas 3 ml.
Grupo terapéutico:	A10BX. Otros hipoglucemiantes, excluyendo insulinas
Condiciones de dispensación:	Receta médica. Aportación reducida.



Fuente: Nomenclátor Digitalis septiembre 2011

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Victoza®. AGEMED. Ministerio de Sanidad y Política Social. Consultada: 27/12/2010. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf.
2. Assesment report for Victoza. International Nonproprietary Name: liraglutide, Procedure No. EMA/H/C/001026. Septiembre, 2009. Consultada: 27/12/2010. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/victoza/H-1026-en6.pdf>.
3. Buse JB, et al on behalf of the LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial. *Lancet*. 2009;374(9683):4-6.
4. Pratley RE et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*. 2010;375(9724):1447-56.
5. Parks M, Rosebraugh C. Weighing risk and benefits of liraglutide- the FDA's review of a new antidiabetic therapy. *N Engl J Med* 2010;362:774-7.
6. Marso SP et al. Cardiovascular safety of liraglutide assessed in a patient-level pooled analysis of phase 2-3 liraglutide clinical development studies. *Diab Vasc Dis Res* 2011; 8(3) 237-240.
7. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. NICE Guidelines. Octubre 2010. Consultada: 27/09/2011 Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13248/51259/51259.pdf>
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 116. Management of diabetes. A national clinical guideline March 2010. Consultada 27/09/2011. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>.
9. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203. Consultada: 07/01/2011. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/32/1/193.full.pdf+html>

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Marín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E, Alonso Moreno FJ, Martínez García R.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/2741.00 Fax: 925/2741.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000