

Liraglutida

La liraglutida es un nuevo medicamento antidiabético perteneciente a la clase de los incretín miméticos. Es un análogo del glucagón humano, que aumenta la secreción de insulina en presencia de glucosa elevada en sangre y retrasa el vaciamiento gástrico para disminuir la glucosa posprandial. Es producida por tecnología de ADN recombinante y posee una vida media de 13 horas, lo que permite que pueda ser administrada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en una sola dosis subcutánea diaria. A pesar de ello, se desconoce la posible influencia del tratamiento con liraglutida sobre la morbimortalidad asociada a dicha patología, la evolución clínica de la enfermedad o el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes.

Indicaciones aprobadas en Argentina

Tratamiento de adultos con DM2, en combinación con:

- a) metformina o una sulfonilurea en aquellos pacientes con insuficiente control glucémico a pesar de la dosis máxima tolerada de metformina o sulfonilurea en monoterapia,
- b) metformina y una sulfonilurea o metformina y una tiazolidindiona (glitazona) en pacientes con insuficiente control glucémico a pesar de la terapia doble.

Uso en Diabetes Mellitus

La liraglutida se utiliza como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con (DM2). Si se añade liraglutida a un tratamiento con metformina en monoterapia o asociada a una glitazona, no se precisan ajustes de dosis de ninguno de ellos; sin embargo, si se añade a un tratamiento con sulfonilurea (en monoterapia o asociada a metformina) se debe considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea con el fin de disminuir el riesgo de hipoglucemia.

No se recomienda como tratamiento de primera línea para los pacientes inadecuadamente controlados con la dieta y el ejercicio, debido a los posibles riesgos de tumor en la tiroides. La seguridad y eficacia en combinación con insulina prandial no está demostrada. No está indicada para su uso en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o ketoacidosis diabética.

Administración

La liraglutida se administra por vía subcutánea una vez al día, independientemente de las comidas y de preferencia, a la misma hora del día. Se aplica en el abdomen, muslo o parte superior del brazo. Si una dosis es olvidada, se reanuda el régimen habitual con la dosis siguiente. No corresponde una dosis extra para reemplazar aquella perdida. Cuando el paciente tiene indicación de liraglutida junto con insulina hay que tratar de no mezclarlas, pero se puede inyectar liraglutida e insulina en las mismas regiones del cuerpo.

Dosis adultos

Inicialmente, 0,6 mg/día SC, dosis que no es eficaz para el control de la glucemia y está destinada sólo como una dosis inicial para reducir la intolerancia GI. Puede aumentarse la dosis a 1,2 mg/día o a 1.8 mg/día en función de la respuesta clínica del paciente, dejando transcurrir al menos una semana para cada incremento de la dosis. El National Institute for Health and Clinical Excellence británico (NICE) no recomienda utilizar dosis de 1.8 mg/día en terapia doble o triple y plantea que el tratamiento con liraglutida a la dosis de 1.2 mg/día solo debe continuarse cuando se obtenga una respuesta metabólica favorable a los 6 meses.

***Pacientes de edad avanzada (>65 años)**

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años es limitada.

***Pacientes con insuficiencia renal**

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 60–90 ml/min y 30–59 ml/min respectivamente). No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min). Actualmente no se puede recomendar el uso de liraglutide en pacientes con disfunción renal grave, incluidos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

***Pacientes con insuficiencia hepática**

La experiencia terapéutica en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática es demasiado limitada para recomendar su uso en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

Reacciones adversas

Los efectos adversos han sido principalmente: náuseas, vómitos y diarrea (10-40%) y en menor proporción (3-6%): estreñimiento, dolor abdominal y dispepsia, presentándose con mayor frecuencia cuando liraglutida se asocia con metformina. Aparecen sobre todo al inicio del tratamiento con liraglutida y son en general transitorios.

La liraglutida se ha asociado a algunos episodios de hipoglucemia en su mayoría no graves. El riesgo de hipoglucemia parece ser mayor cuando liraglutida se asocia a una sulfonilurea (0,02 casos/paciente-año)

En los ensayos clínicos que comprenden el Programa Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD), se ha observado un aumento de los niveles plasmáticos de calcitonina en pacientes tratados con liraglutida (por debajo del límite considerado como indicativo de carcinoma de tiroides) y se han descrito algunos casos de bocio y neoplasia tiroidea, sobre todo en pacientes con antecedentes de alteraciones o enfermedades tiroideas.

Cabe destacar la escasa información disponible sobre la seguridad de liraglutida a largo plazo, la ausencia de estudios de farmacovigilancia y la limitada experiencia de uso. En esta línea, dentro del Plan de Riesgos de la European Medicines Agency (EMA) para liraglutida se recomienda realizar un seguimiento del medicamento y ampliar la investigación sobre su seguridad a largo plazo, especialmente en relación al riesgo cardiovascular, neoplasias, alteraciones tiroideas, pancreatitis, inmunogenicidad y utilización en pacientes con insuficiencia renal o alteraciones hepáticas.

Conclusiones

Los estudios comparativos realizados con liraglutida presentan importantes limitaciones que podrían afectar a la validez de sus resultados, destacando su corta duración y, en algunos casos, la utilización de diseño abierto, dosis inadecuadas o pequeña población.

El tratamiento con liraglutida -junto a otros antidiabéticos orales y como terapia doble o triple- podría constituir una alternativa “tal vez riesgosa” para aquellos pacientes en los que la reducción del peso constituya un criterio significativo para seleccionar el tratamiento antidiabético: sería el caso de pacientes con importantes problemas de sobrepeso u obesidad. Las evidencias disponibles hasta el momento no justifican que la liraglutida constituya una alternativa con ventajas terapéuticas significativas frente a los antidiabéticos previamente disponibles, siendo el costo del tratamiento superior al de cualquiera de ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Victoza®. Lab. Novo Nordisk A/S. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/victoza/H-1026-PI-es.pdf>
2. Disposición N° 6430 de ANMAT.
Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Septiembre_2011/Dispo_6430-11.pdf
3. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). DCI: liraglutida. EMEA H/C/001026, 2009. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm>
4. Nuevos tratamientos para la diabetes mellitus tipo 2. ¿Qué aporta el efecto incretina? Bol Ter Andal.2009 ;25(2):5-8.
5. Nauck M et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-study. Diabetes Care.2009; 32(1):84-90.
6. Liraglutide. New Drug Evaluation.2009;(96). Disponible en URL: www.nyrdtc.nhs.uk
7. Liraglutide. Rev Prescr.2010 ;30(317):168-71.