

Liraglutida en el contexto actual del tratamiento de la diabetes tipo 2

Sergio Zúñiga-Guajardo,* Jorge Aldrete Velasco,** Elvira Graciela Alexanderson Rosas,*** María del Rosario Arechavaleta Granell,**** Eduardo García García,¹ Pedro Alberto García Hernández,² Guillermo González Gálvez,³ Victoria Mendoza Zubieta,⁴ Rafael M Violante Ortiz⁵

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una pandemia mundial y en la actualidad una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad y representa una enorme carga económica para las instituciones de salud. Las complicaciones crónicas de la diabetes son frecuentes, progresivas, graves y costosas. Los tratamientos actualmente disponibles tienen diversos mecanismos de acción; sin embargo, ninguno modifica la fisiopatología de la enfermedad, con lo que el deterioro progresivo de las células beta pancreáticas continúa de manera inexorable y algunos de ellos pueden incluso asociarse con efectos adversos, como: hipoglucemia, ganancia de peso, efectos gastrointestinales y edema periférico. Los nuevos medicamentos basados en el efecto sobre las incretinas reducen favorablemente la hemoglobina glucosilada (A1c), inducen la pérdida de peso y tienen bajo riesgo de hipoglucemia. Liraglutide es el primer análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) aprobado para su administración una sola vez al día. Los resultados de los estudios del programa LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) mostraron que su efecto es favorable sobre la A1c, con disminución del peso corporal mantenida a lo largo del tiempo y con un bajo riesgo de hipoglucemia, con un perfil metabólico favorable sobre los lípidos y la presión arterial sistólica. Además, puede indicarse desde etapas tempranas de la enfermedad y combinarse prácticamente con cualquier antidiabético. Este artículo revisa detalladamente el programa LEAD y la evidencia más reciente relacionada con este novedoso medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, liraglutida, análogo de GLP-1, incretinas

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a worldwide pandemic and currently represents one of the main causes of morbidity and mortality for health care systems. Associated complications are frequent, progressive, severe and costly. Although currently available treatments have diverse mechanisms of action, none of them modify the physiopathology of the disease, so the pancreatic beta cell degeneration progresses inexorably and some of them can be associated with several adverse effects including hypoglycemia, weight gain, gastrointestinal effects and peripheral edema. New medications based on effects on incretins favorably reduce glycosylated hemoglobin (A1c), induce weight loss and have a low risk of hypoglycemia. Liraglutide is the first type 1 glucagon-like peptide (GLP-1) analogue approved for once daily administration. The LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) study program results have demonstrated its favorable effect on A1c, with sustained weight loss and a low risk of hypoglycemia, evidencing a favorable metabolic profile for effects on lipids and systolic blood pressure. Also, its use can be initiated since the earliest stages of the disease and combined with any antidiabetic regimen. The following article thoroughly reviews the LEAD program and the most current evidence available for this innovative treatment option for DM2.

Key words: diabetes mellitus type 2, liraglutide, GLP-1 analogue, incretines.

* Profesor de Medicina, adscrito al servicio de Endocrinología del Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina y Hospital Universitario José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

** Médico internista colegiado, exsecretario de Actividades Científicas del Colegio de Medicina Interna de México (2007-08). Director General de Paracelsus.

*** Médico especialista en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna, Pabellón 108, Hospital General de México, SS.

**** Unidad de Patología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico de Occidente, IMSS.

¹ Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, SS.

² Profesor de Medicina, adscrito al servicio de Endocrinología del Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina y Hospital Universitario José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

³ Servicio de Endocrinología, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, SS.

⁴ Departamento de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

⁵ Endocrinólogo e internista, Hospital General número 6, Ciudad Madero, Tamaulipas, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Dr. Sergio Zúñiga Guajardo. Av. Henri Dunant 100, primer piso, colonia del Prado, Monterrey 64410, NL. Correo electrónico: sergiozungua@gmail.com

Recibido: 24 de octubre, 2010. Aceptado: enero, 2011.

Este artículo debe citarse como: Zúñiga-Guajardo S, Aldrete-Velasco J, Alexanderson-Rosas EG, Arechavaleta-Granell MR y col. Liraglutida en el contexto actual del tratamiento de la diabetes tipo 2. Med Int Mex 2011;27(2):141-159.

La diabetes mellitus tipo 2 es una pandemia mundial y en la actualidad es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad y representa una enorme carga económica para las instituciones de salud.^{1,2} Esta pandemia refleja el rápido incremento del sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico y la vida sedentaria actual en niños, jóvenes y adultos de México y otros países.²⁻⁴ La proyección del comportamiento epidemiológico hacia un futuro crecimiento de la prevalencia de estas enfermedades amenaza con crear una crisis mundial de salud pública.

Las complicaciones crónicas de la diabetes son frecuentes, progresivas, graves y costosas. Incluyen la enfermedad macrovascular (enfermedad coronaria, evento cerebrovascular y enfermedad arterial periférica), enfermedad microvascular (nefropatía, neuropatía y retinopatía), así como insuficiencia cardíaca y enfermedad periodontal, que son responsables de la reducción en la esperanza de vida en ambos géneros.⁵

La diabetes es una enfermedad progresiva caracterizada por la disfunción de las células beta de los islotes pancreáticos y que se acompaña de mayor secreción de glucagón por las células alfa, resistencia a la insulina en el músculo, tejido adiposo e incremento en la producción hepática de glucosa.^{5,6} El número de células beta se va reduciendo en forma progresiva y al momento del diagnóstico se ha perdido 50% de la masa de las mismas en comparación con personas con tolerancia normal a la glucosa.⁶ El estudio prospectivo del Reino Unido UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) demostró que la enfermedad progresa independiente del tratamiento mediante cambios en el estilo de vida o la monoterapia con sulfonilureas, metformina o insulina.⁵

Los tratamientos actualmente disponibles tienen diversos mecanismos de acción: actúan estimulando la secreción de insulina (sulfonilureas y glinidas), disminuyen la resistencia a la insulina (glitazonas y metformina) o retrasan la absorción de la glucosa en el intestino (acarbosea).^{7,8} Ninguno de ellos evita o reduce el deterioro de la función de la célula beta, aunque el estudio "ADOPT" (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) y otros de menor duración han demostrado que las glitazonas pueden mantener el control glucémico durante mayor tiempo lo que pudiera sugerir que pueden preservar la función de la célula beta a diferencia de la metformina y las sulfonilureas.⁹ Ninguno de estos medicamentos modifica la secreción de glucagón, que se encuentra elevada en los pacientes con

diabetes mellitus tipo 2. Los antidiabéticos orales clásicos se asocian con efectos colaterales como ganancia de peso (sulfonilureas, glinidas y glitazonas), hipoglucemia (sulfonilureas y glinidas), acidosis láctica (metformina), efectos gastrointestinales (metformina y acarbosea), edema periférico y fracturas (glitazonas).^{8,9} La insulina puede disminuir la hemoglobina glucosilada (A1c) hasta lograr las metas;⁸ sin embargo, se ha asociado con mayor riesgo de hipoglucemia e incremento de peso (Cuadro 1).

El Grupo de estudio de hipoglucemia del Reino Unido (*UK Hypoglycaemia Study Group*) realizó un estudio observacional durante 9 a 12 meses en seis centros del Reino Unido para el cuidado de la diabetes con el fin de valorar el riesgo de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipos 1 y 2. En total, participaron 383 pacientes que se dividieron en tres grupos de tratamiento para diabetes mellitus tipo 2: 1. Sulfonilureas, 2. Insulina durante menos de dos años y 3. Insulina durante más de cinco años y en dos grupos de tratamiento para diabetes mellitus tipo 1. Grupo 1: menos de cinco años de duración de la enfermedad y 2. Grupo 2: >15 años de duración de la enfermedad. Se realizó registro de automonitoreo de la glucosa.¹⁰

Entre los resultados de este estudio se encontró que la hipoglucemia leve en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina con menos de dos años de uso era menos frecuente que en los pacientes tipo 1 y con menos de cinco años de duración de la enfermedad (tasa promedio: 4 frente a 36 episodios por sujeto/año, $p < 0.001$). En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con sulfonilureas o insulina durante menos de dos años no se observaron diferencias en cuanto a episodios de hipoglucemia (ambos grupos presentaron un riesgo de hipoglucemia grave de 7%). La tasa de hipoglucemia severa fue comparable en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con sulfonilureas o con insulina por menos de dos años (0.1 y 0.2 episodios por sujeto/año) y menos frecuente que en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Se concluyó que la aplicación de insulina a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y la frecuencia de hipoglucemia es equivalente a la observada en pacientes tratados con sulfonilureas y considerablemente más baja que durante los primeros cinco años de tratamiento en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1.¹⁰

Un factor que contribuye a la falla de la célula beta es la significativa reducción del efecto de las incretinas,¹¹ que consiste en aumentar la secreción de insulina esti-

Cuadro 1. Tratamientos antidiabéticos disponibles

<i>Tratamiento</i>	<i>Reducción Hba1c %</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Efectos colaterales</i>
Cambios al estilo de vida	1.0 a 2.0	Amplios beneficios	Insuficiente y poco sostenible en el tiempo, difícil de generalizar por pobre apego
Metformina	1.0 a 2.0	Peso neutro. Mejora el perfil de lípidos	Gastrointestinales, contraindicado en insuficiencia renal
Sulfonilureas	1.0 a 2.0	Efectivo y rápido	Ganancia de peso e hipoglucemia
Tiazolidinedionas	0.5 a 1.4	Mejora el perfil de lípidos. Control glucémico perdurable	Retención de líquidos, insuficiencia cardíaca congestiva, ganancia de peso y fracturas
Meglitinidas	0.5 a 1.5	Rápido y efectivo	Ganancia de peso. Repaglinida tiene menor ganancia de peso que SU; requiere tres dosis al día, hipoglucemia
Insulina	1.5 a 3.5	Sin límite de dosis, mejora el perfil de lípidos	Injectable, ganancia de peso, hipoglucemia
Inhibidores de la α -glucosidasa	0.5 a 0.8	Neutral en el peso. No hipoglucemias	Eventos gastrointestinales, dosis tres veces al día
Análogos de la amilina	0.5 a 1.0	Pérdida de peso	Tres inyecciones al día, costo elevado
Inhibidores de la DPP-4	0.5 a 0.8	Neutral en el peso	Seguridad a largo plazo no establecida
Agonistas de la GLP-1	0.5 a 1.0 Reducción promedio en metaanálisis 1.4%	Pérdida de peso	Injectado, eventos gastrointestinales, experiencia limitada

mulada por la glucosa por efecto de péptidos intestinales insulínótropicos. Las incretinas son hormonas peptídicas producidas por las células K y L del intestino, como el péptido insulínótropico dependiente de glucosa (GIP) y el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), y que son liberadas al torrente sanguíneo en respuesta a la ingestión de nutrientes.¹² Ambas hormonas estimulan la secreción de insulina de una manera dependiente de la concentración de glucosa; por tanto, el riesgo de hipoglucemia es mínimo.¹² Muchos estudios han demostrado que hay una respuesta alterada del efecto incretina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, como resultado de un severo defecto de la sensibilidad en la célula beta para el péptido insulínótropico dependiente de glucosa y una reducción de la secreción de GLP-1 inducida por alimentos.^{11,12} Se considera que la alteración del efecto de las incretinas contribuye al retraso y a la reducción de la respuesta de la insulina durante la ingestión de alimentos en sujetos con diabetes mellitus tipo 2.¹² Además de incrementar la secreción de insulina dependiente de la glucosa, el GLP-1 suprime la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico, reduce el apetito, disminuye la ingesta energética y produce pérdida del peso corporal. Estudios en animales han demostrado que el GLP-1 inhibe la apoptosis de la célula beta, promueve la neogénesis, la proliferación celular e incrementa la masa de células beta.^{12,13} Así, el

tratamiento basado en incretinas podría rescatar la función de la célula beta en humanos, lo que podría tener un gran impacto en el tratamiento de la diabetes.

Zander y col. demostraron mejor control glucémico después de seis semanas de la administración por infusión continua subcutánea de GLP-1, mejoría en la función de las células beta y en la sensibilidad de la insulina e indujo la pérdida de 1.9 kg de peso.¹⁴ El GLP-1 nativo es rápidamente degradado por la enzima DPP-4 y tiene una vida media de 1 a 2 min, lo que limita su utilización terapéutica.^{11,12} Estos datos han estimulado el desarrollo de análogos de la GLP-1 más estables y resistentes a DPP-4 y con una vida media más larga.

Los nuevos medicamentos basados en el efecto sobre las incretinas, incluyendo los inhibidores de la DPP-4 como sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina que reducen la concentración de A1c en aproximadamente 0.7 a 1% y tienen un efecto neutro en el peso corporal, asociándose con efectos adversos leves como nasofaringitis, infección de vías respiratorias y cefalea.¹⁵ La exenatida, un agonista del receptor GLP-1 resistente a DPP-4 y que es un derivado de la saliva del monstruo de Gila, reduce la A1c en aproximadamente 0.7 a 1.0% e induce pérdida de peso.¹⁶ Estos nuevos medicamentos reducen las concentraciones de glucosa en la sangre, inducen la pérdida de peso y tienen bajo riesgo de hipoglucemia.

Bioquímica, farmacología y metabolismo de liraglutida

Liraglutida es un análogo de la GLP-1 humana que se administra una vez al día. Su estructura es semejante al GLP-1 nativo con la sustitución de un aminoácido (lisina por arginina en la posición 34), y la unión de una cadena acil del ácido graso palmítico en el C16 un glutamilo en el espacio de la lisina en la posición 26.¹⁷ La sustitución de un solo aminoácido hace que liraglutida tenga 97% de homología con la secuencia de los aminoácidos del GLP-1 nativo. La cadena de ácidos grasos permite que liraglutida forme estructuras heptaméricas (agregados tipo micelas) que retrasan la absorción en el sitio de inyección subcutánea y le proporciona protección contra la degradación por parte de la DPP-4. La concentración máxima se observa después de 10 a 14 h de su aplicación y su vida media es de 11 a 13 h, proporcionando una duración de su acción de 24 horas.¹⁷ La farmacocinética de liraglutida no es afectada por el género, la edad o el sitio de inyección.¹⁸ Después del inicio del tratamiento, la concentración estable se obtiene después de 3 a 4 días.¹⁷

La glucorregulación obtenida con la acción de liraglutida en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es mediante el incremento de la secreción de insulina dependiente de la glucosa y la supresión de la secreción de glucagón. Además, disminuye el vaciamiento gástrico después de una o múltiples inyecciones. Liraglutida es un excelente agonista del receptor GLP-1 y produce hipoglucemia en una proporción similar al placebo. La dosis subcutánea de liraglutida administrada durante una hipoglucemia no empeora la respuesta al glucagón o la contrarreguladora normal a la hipoglucemia. Liraglutida es insulínótropo sólo cuando las concentraciones de glucosa se encuentran elevadas.¹⁹ Las interacciones relacionadas con otros medicamentos, como la inhibición de citocromo P450, no tienen significado clínico. El vaciamiento gástrico durante el tratamiento con liraglutida ha producido pequeños cambios en la C_{max} así como un pequeño retraso en la T_{max} del paracetamol, atorvastatina, griseofulvina, lisinopril, digoxina, etinilestradiol y levonorgestrel, cuando se administraron junto con liraglutida.²⁰

Eficacia de liraglutida en los estudios LEAD

El programa LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) fue diseñado para demostrar la eficacia y seguridad de liraglutida en diferentes etapas de la evolución y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y comprende seis

estudios fase 3, aleatorizados, controlados, doble ciego, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 descontrolada. Estos estudios fueron diseñados para investigar la eficacia y seguridad de liraglutida como monoterapia o en combinación con uno o más agentes antidiabéticos orales (ADO). Se incluyeron 4,456 sujetos de 40 países de los que 2,739 se trataron con liraglutida (Cuadro 1).²¹⁻²⁶

En todos estos estudios la dosis inicial de liraglutida fue de 0.6 mg/día la primera semana, 1.2 mg/día la segunda y 1.8 mg/día a partir de la tercera. En dichos estudios se demostró que liraglutida como monoterapia o en adición a uno o dos agentes antidiabéticos orales, disminuyó las concentraciones de A1c en forma similar o mayor en comparación con agentes antidiabéticos orales, insulina glargina o incluso exenatida.²⁷ En la Figura 1 se presenta un resumen de dichos estudios, donde se muestra la posibilidad de usar liraglutida en las diferentes fases de progresión de la enfermedad.

Liraglutida como monoterapia

LEAD 3: Liraglutida versus glimepirida²³

Estudio aleatorizado, doble ciego, de doble simulación, controlado con placebo y activo, con tres grupos paralelos en el que se evaluó durante 52 semanas a 746 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente evolución; se asignaron dosis de 1.2 o 1.8 mg de liraglutida vía SC una vez al día o glimepirida 8 mg (en un esquema de asignación aleatoria de 1:1:1) (Figura 2). Los pacientes reclutados provenían de ciudades de Estados Unidos y México.

Los criterios de inclusión fueron: adultos de 18 a 80 años de edad con índice de masa corporal (IMC) $\leq 45 \text{ kg/m}^2$ y diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con dieta y ejercicio o la mitad de la dosis máxima de un agente antidiabético oral incluyendo sulfonilureas, meglitinidas, derivados aminoácidos, biguanidas, inhibidores de la alfa glucosidasa o tiazolinedionas, con niveles de A1c de 7.0 a 10.0% para los pacientes con un agente antidiabético oral o de 7 a 11.0% para los individuos manejados sólo con dieta y ejercicio.

Objetivos: a) Primario: evaluar cambios en cifras de A1c después de un periodo de 52 semanas; b) Secundarios: evaluar cambios en el perfil de glucosa plasmática con automonitoreo en ayunas y posprandial, peso corporal, función de células beta, niveles de presión arterial, niveles de glucagón y cuestionario de calidad de vida (las características demográficas de los participantes se detallan en la Cuadro 2).

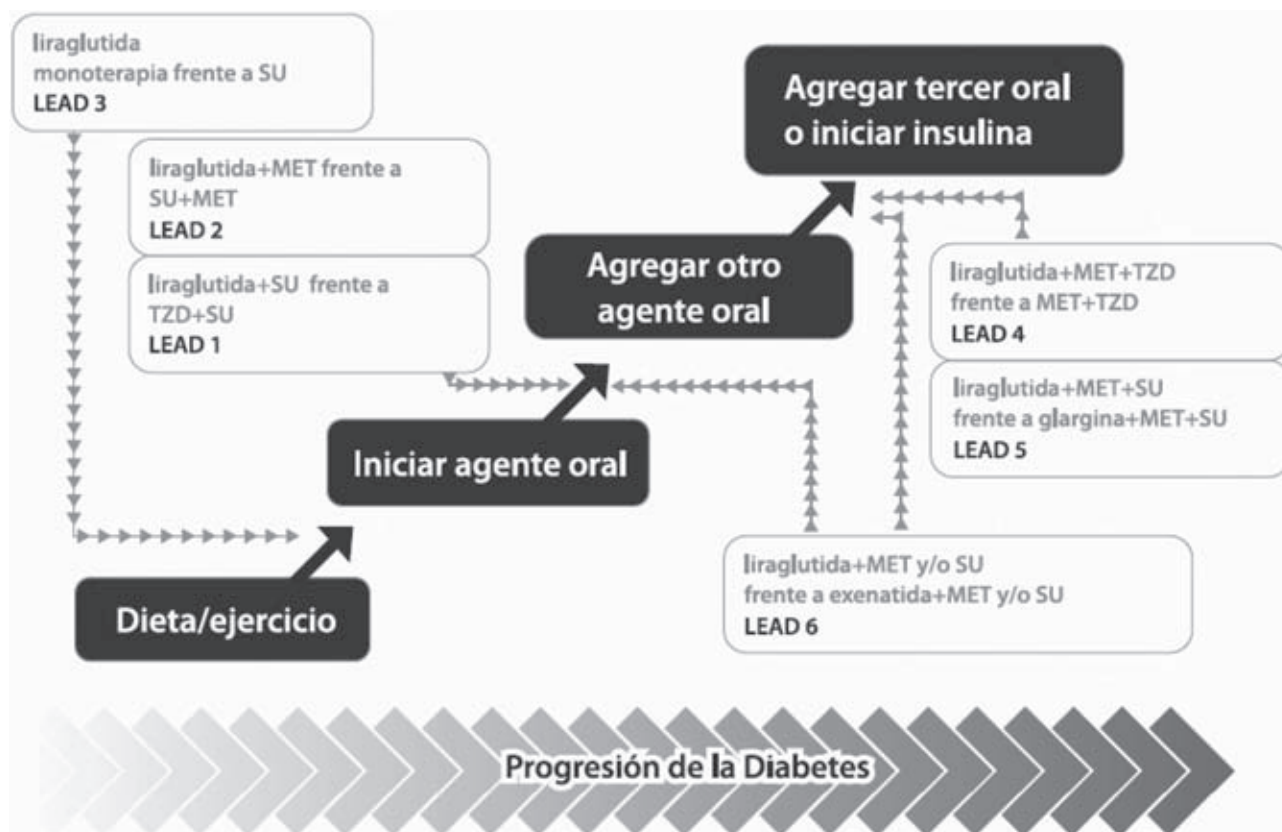


Figura 1. Resumen del desarrollo de los estudios LEAD. LEAD: Efecto y Acción del Liraglutida sobre la Diabetes. Todos los estudios de 26 semanas de duración (LEAD 3=52 semanas); todos los RCT; todos con doble ciego excepto LEAD 5 frente a glargina.²¹⁻²⁶

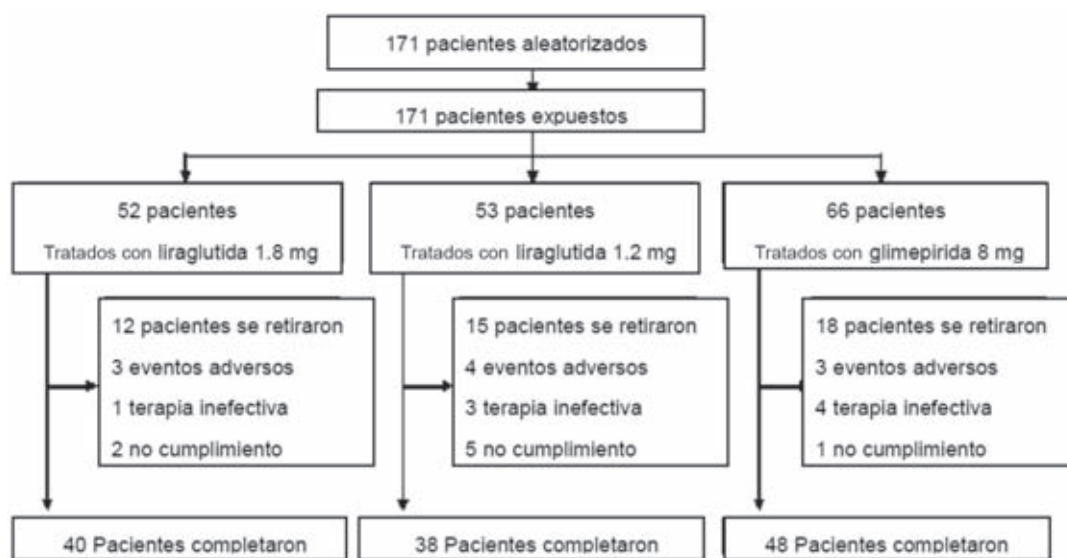


Figura 2. Resumen del grupo de pacientes mexicanos participantes en el estudio LEAD 1.

El estudio encontró que a las 52 semanas de tratamiento la disminución en las concentraciones de A1c fue de 0.51% para glimepirida, respecto a 0.84% con liraglutida a dosis de 1.2 mg y de 1.14% con el mismo fármaco a dosis de 1.8 mg. Los participantes que usaron liraglutida perdieron peso mientras que en los tratados con glimepirida se incrementó.

En el brazo de pacientes mexicanos en este estudio se incluyeron 171 pacientes con edad media de 51.8 ± 9.9 años. Los resultados de este brazo de acuerdo al tratamiento recibido se detallan en la Figura 2 y en el Cuadro 3.

Liraglutida como terapia combinada

En los estudios LEAD 1 y 2 se añadió liraglutida a esquemas de tratamiento con glimepirida o metformina.

LEAD-1: Liraglutida comparada con rosiglitazona y placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con glimepirida²¹

Se trató de un estudio aleatorizado, doble ciego, con doble simulador, controlado con placebo y activo, con cinco grupos paralelos que incluyeron a 1,041 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 provenientes de Europa y Asia previamente tratados con un solo agente antidiabético oral o con terapia combinada (70%), durante un periodo de 26 semanas para evaluar el efecto en el control glucémico. Los pacientes se asignaron a uno de cinco grupos (descritos en la Cuadro 4)

Se eligieron para escrutinio a pacientes adultos entre 18 y 80 años de edad, con $IMC \leq 45 \text{ kg/m}^2$ y cifras de A1c

Cuadro 3. Resultados en el brazo de pacientes mexicanos en el estudio LEAD 3 de acuerdo al tratamiento recibido

	<i>Liraglutida 1.2 mg</i>	<i>Liraglutida 1.8 mg</i>	<i>Glimepirida</i>
Reducción de HbA1c	0.5%	1.3%	0.6%
Cambios de glucosa plasmática de ayuno	-3 mg/dl	-26 mg/dl	-11 mg/dl
Cambios en el peso	-2.0 kg	-2.2 mg/dl	+0.9 kg/dl

entre 7 y 11% en monoterapia y entre 7 y 10% en terapia combinada. Al inicio del estudio se suspendió el tratamiento habitual y durante un periodo de cuatro semanas todos los sujetos recibieron de 2 a 4 mg de glimepirida al día. Se asignaron 228 pacientes a cada brazo del estudio, excepto para el grupo placebo en el que se incluyeron a 114 pacientes (las características demográficas de los participantes se describen en el Cuadro 2).

Los objetivos del estudio fueron: a) Primario: evaluar cambios en cifras de A1c después de un periodo de 26 semanas; b) Secundarios: porcentaje de pacientes que alcanzaban la meta de A1c (≤ 7.0 o $\leq 6.5\%$), glucosa plasmática en ayuno y glucosa plasmática posprandial, cambios en el peso corporal, función de células beta, niveles de presión arterial, frecuencia de hipoglucemia y formación de anticuerpos.

El estudio encontró que después de 26 semanas, el uso conjunto de glimepirida con liraglutida (1.2 o 1.8 mg) produjo mayores reducciones en A1c (-1.1%), en comparación con glimepirida con placebo (+0.2%) o rosi-

Cuadro 2. Resumen de los estudios LEAD

	<i>LEAD 3 Monoterapia</i>	<i>LEAD 2 Metformina combinada</i>	<i>LEAD 1 SU* combinada</i>	<i>LEAD 4 Met* + TZD* combinados</i>	<i>LEAD 5 Met* + SU* combinados</i>	<i>Lead 6 Met*+/- SU* combina- dos</i>
Pacientes aleatorizados	746	1091	1041	533	581	464
Duración del estudio (semanas)	52	26	26	26	26	26
Edad (años)	53.0	56.8	56.1	55.1	57.5	56.7
Duración de la diabetes (años)	5.4	7.4	7.9	9.2	9.4	8.2
GPA** (mg/dL)	171	180	174.4	181.8	165.6	172.8
HbA _{1c} (%)	8.3	8.4	8.4	8.3	8.2	8.2
IMC (kg/m ²)	33.1	31.0	30.0	33.5	30.5	32.9
Peso (kg)	98.8	88.6	81.6	96.3	85.4	93.1

GPA: Glucosa plasmática en ayunas

Cuadro 4. Eficacia de liraglutida en los estudios LEAD

<i>Estudios</i>	<i>HbA1c basal (%)</i>	<i>HbA1c final (%)</i>	<i>GPA* basal (mg/dl)</i>	<i>GPA* final (mg/dl)</i>	<i>Cambio en el peso corporal (kg)</i>
LEAD 3²²					
Monoterapia					
Liraglutida 1.2 mg	8.2	7.5	167.4	154.8	-2.1
Liraglutida 1.8 mg	8.2	7.2	171	149.4	-2.5
Glimepirida 8 mg	8.2	7.8	171	167.4	+1.1
LEAD 1²⁰					
Adición a glimepirida					
Liraglutida 1.2 mg	8.5	7.5	176.4	151.2	+0.3
Liraglutida 1.8 mg	8.4	7.5	180.0	149.4	-0.2
Rosiglitazona 4 mg	8.4	8.0	171.0	163.8	+2.1
Placebo	8.4	8.7	178.2	192.6	-0.1
LEAD 2²¹					
Adición a metformina					
Liraglutida 1.2 mg	8.3	7.5	178.2	151.2	-2.6
Liraglutida 1.8 mg	8.4	7.5	181.8	153.0	-2.8
Glimepirida 4 mg	8.4	7.5	180.0	158.4	+1.0
Placebo	8.4	8.6	185.4	192.6	-1.5
LEAD 4²³					
Adición a metformina + rosiglitazona					
Liraglutida 1.2 mg	8.3	7.0	181.8	138.6	-1.0
Liraglutida 1.8 mg	8.3	7.1	185.4	136.8	-2.0
Placebo	8.3	7.9	180.0	171.0	+0.6
LEAD 5²⁴					
Adición a metformina + glimepirida					
Liraglutida 1.8 mg	8.3	7.0	163.8	138.6	-1.8
Insulina glargina	8.2	7.2	163.8	133.2	-1.6
Placebo	8.3	8.1	169.2	180.0	-0.4
LEAD 6²⁵					
Adición a metformina y/o sulfonilureas					
Liraglutida 1.8 mg	8.2	7.0	176.4	147.4	-3.24
Exenatida 10 µg dos veces al día	8.1	7.3	171.0	160.2	-2.87

*GPA= glucosa plasmática en ayuno

glitazona (-0.4%). La disminución en glucosa posprandial fue mayor con liraglutida a dosis de 1.2 y 1.8 mg (-45 y -48.6 mg/dL, respectivamente) comparado con placebo (-7.2 mg/dL) o rosiglitazona (-32.4 mg/dL). Los cambios en el peso corporal con liraglutida a 1.8 mg (-0.2 kg) y 1.2 mg (+0.3 kg) o placebo (-0.1 kg), fueron menores que con rosiglitazona (+2.1 kg).

LEAD 2. Comparación de liraglutida más metformina versus sulfonilurea (glimepirida) y placebo en diabetes mellitus tipo 2²²

Estudio aleatorizado, doble ciego, con doble simulador, controlado con placebo y activo, con cinco grupos paralelos en los que se estudiaron 1,091 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 durante 26 semanas en tratamiento con

metformina (1500 a 2000 mg/día), y a los que se agregó una de las tres dosis de liraglutida (0.6, 1.2 o 1.8 mg/día), glimepirida (2 a 4 mg/día) o placebo. De los sujetos que participaron, 34% recibían sólo monoterapia y 67% tenían terapia combinada; antes de la aleatorización a todos los pacientes se les cambió el esquema a metformina sola (las características demográficas de los participantes se pueden apreciar en el Cuadro 2).

Objetivos: a) Primario: cambios en A1c después de un periodo de 26 semanas; b) Secundarios: evaluar cambios en valores de glucosa plasmática, peso corporal, composición corporal, función de células beta, presión arterial, hipoglucemia y eventos adversos.

El estudio mostró una reducción significativa de A1c comparable entre la adición a metformina de liraglutida o glimepirida (1.0% con glimepirida o 1.2 mg/1.8 mg liraglutida, 0.7% con 0.6 mg liraglutida). Sin embargo, la incidencia de hipoglucemia con liraglutida (~3%) fue comparable con la de placebo, pero menor que con glimepirida (17%).

Liraglutida en terapia triple

Fueron dos los estudios que evaluaron a liraglutida en terapia triple, uno de ellos en pacientes tratados con metformina más rosiglitazona (LEAD 4)²⁴ y el otro incluyó a liraglutida con metformina más sulfonilurea (LEAD 5).²⁵

LEAD 4. Liraglutida en combinación con metformina y rosiglitazona en pacientes con diabetes mellitus tipo 2²⁴

Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos durante 26 semanas, que incluyó a 533 sujetos divididos en tres grupos que recibieron: 1.2 o 1.8 mg de liraglutida o placebo en combinación con metformina 2 g/día y rosiglitazona 8 mg/día.

Antes del escrutinio, 20% de los pacientes se encontraba con monoterapia y 80% con terapia combinada con dos agentes antidiabéticos orales. Se eligieron pacientes adultos entre 18 y 80 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 y cifras de A1c ≥ 7.0 a $\leq 11.0\%$ (en el grupo con un agente antidiabético oral) o ≥ 7 a $\leq 10.0\%$ (en el grupo con dos agentes antidiabéticos orales) con cifras de glucosa plasmática en ayunas (GPA) entre 135 a 230 mg/dL e IMC ≤ 45 kg/m². Los pacientes provenían de Estados Unidos y Canadá (las características demográficas de los mismos se describen en el Cuadro 2).

Objetivos: a) Primario: evaluar cambios en cifras de A1c después de un periodo de 26 semanas; b) Secundarios: evaluar cambios en el perfil de GPA, cambio en el peso corporal, composición corporal, función de células beta, presión arterial, hipoglucemia y eventos adversos.

El estudio encontró una reducción significativa en los valores de A1c en los dos grupos en que se empleó liraglutida *versus* placebo ($-1.5 \pm 0.1\%$ para 1.2 y 1.8 mg liraglutida, $-0.5 \pm 0.1\%$ para placebo). La pérdida de peso fue dosis-dependiente para liraglutida (1 kg con 1.2 mg y 2 kg con 1.8 mg), con el placebo se presentó incremento de peso (+0.6 kg). Con el uso de liraglutida hubo mayor frecuencia de hipoglucemia leve, pero no hubo ningún evento de hipoglucemia severa.

LEAD 5. Liraglutida vs insulina glargina y placebo en combinación con sulfonilurea y metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2²⁵

Estudio con asignación al azar, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos, uno de los cuales (el que recibió insulina glargina) era de etiqueta abierta, en el que se estudiaron durante 26 semanas a 581 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 después de seis semanas de titulación forzada con metformina y glimepirida. Se incluyeron pacientes adultos de 18 a 80 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 con cifras de A1c entre ≥ 7.0 y $\leq 11.0\%$ (para el grupo con un agente antidiabético oral) o ≥ 7 a $\leq 10.0\%$ (en el grupo que recibía dos agente antidiabético oral) y cifras de GPA entre 126 a 230 mg/dL con IMC ≤ 45 kg/m². Se comparó la eficacia y seguridad de 1.8 mg de liraglutida en combinación con metformina (2 g/día) más glimepirida (2 a 4 mg al día), contra placebo o insulina glargina.

Objetivos del estudio: a) Primario: evaluar cambios en cifras de A1c después de un periodo de 26 semanas; b) Secundarios: evaluar cambios en el perfil de glucosa en plasma, cambio en el peso corporal, composición corporal, función de células beta, presión arterial, hipoglucemia y eventos adversos.

Al ingresar al estudio 94% de los sujetos recibía un agente antidiabético oral en combinación. La insulina glargina se tituló de acuerdo con el algoritmo AT LAN-TUS, para lograr una glucosa plasmática de ayuno menor de 99 mg/dL. Durante las primeras ocho semanas de tratamiento la dosis de insulina fue titulada por el participante de acuerdo al automonitoreo de glucosa capilar. Después

de las primeras ocho semanas de terapia, el monitoreo y la titulación de la insulina fueron a discreción del investigador pero al menos la insulina glargina se ajustó en las semanas 12 y 18 del estudio. Al finalizar el estudio el promedio de glimepirida en los tres grupos fue de 3.9 mg y la dosis promedio de insulina glargina en la última visita fue de 24 UI.

El estudio mostró una reducción más significativa de A1c con la adición de liraglutida en comparación con insulina glargina (-1.33% vs -1.09%) o placebo (-1.09%). Las tasas de episodios de hipoglucemia (mayor, menor, sintomática) fueron 0.06, 1.2, 1.0 eventos/pacientes/año en el grupo de liraglutida (versus 0.0, 1.3, 1.0 y 0.0, 1.0, 0.5 con glargina y placebo, respectivamente).

Eficacia de liraglutida comparada con exenatida

LEAD 6. Liraglutida una vez al día vs exenatida dos veces al día en combinación con metformina o sulfonilurea²⁶

El estudio LEAD 6 fue el primero en comparar “head to head” la eficacia y seguridad de dos terapias basadas en incretinas con liraglutida, un análogo de GLP-1 y exenatida, un agonista del receptor de GLP-1 basado en exendin.²⁶

Estudio aleatorizado, multinacional (15 países), de etiqueta abierta con comparador activo, grupos paralelos en el que se estudiaron durante 26 semanas a 464 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 de 18 a 80 años con cifras de A1c de 7 a 11%, IMC de 45 kg/m² tratados con metformina, sulfonilurea o una combinación de ambos, asignándoles como tratamiento adicional, liraglutida 1.8 mg/día o exenatida 10 mcg dos veces al día, ambos fármacos en proporción 1:1, después de haber sido titulados por dos semanas hasta llegar a esta dosis, seguido por un periodo de mantenimiento de 22 a 24 semanas sin que se permitiera una reducción en la dosis de liraglutida o exenatida. Los agentes antidiabéticos orales que los pacientes tomaban al ingreso se mantuvieron sin cambios a menos que ocurrieran hipoglucemias, en cuyo caso la dosis de la sulfonilurea podía reducirse a no más de 50% de la dosis de inicio. Después de las 26 semanas de tratamiento, los pacientes con exenatida cambiaron a liraglutida, y los pacientes que originalmente recibieron liraglutida continuaron así por un periodo de extensión que duró 14 semanas.

Los objetivos del estudio fueron: a) Primario: evaluar cambios en cifras de A1c después de un periodo de 26 semanas; b) Secundarios: evaluar cambios en cifras de

glucosa plasmática en ayuno, perfil de siete puntos en la glucosa plasmática, cambio en el peso corporal, función de células beta, presión arterial, hipoglucemia y eventos adversos (las características demográficas de los participantes se describen en el Cuadro 2).

Liraglutida resultó ser más efectiva que exenatida para reducir las concentraciones de A1c: el cambio promedio al final del estudio en la A1c fue de -1.12% (0.08) vs -0.79% (0.08), respectivamente. La diferencia estimada fue de -0.33% (95% IC de -0.47 a -0.18) y se mantuvo a través del espectro de los diferentes valores de A1c, pero fue aún mayor en aquellos que tenían >10.0% (liraglutida -2.4% vs exenatida -1.2%). Estas diferencias en la A1c entre los grupos de tratamiento no dependieron del tratamiento basal, IMC, país, género, origen étnico o edad, porque los efectos de interacción no fueron significativos (p>0.05).

La proporción de pacientes que alcanzaron las metas de control fue también mayor para el grupo de liraglutida: meta A1c <7%: 54 vs 43% con una OR 2.02 (IC 95%: 1.31-3.11) meta <6.5%: 35 vs 21% O.R. 2.73 (IC: 95% 1.68 a 4.33).

Liraglutida también redujo la GPA de manera más significativa que exenatida: -28.98 mg/dL vs -10.8 mg/dL. En contraste, exenatida redujo más el incremento en la glucosa posprandial (automedición del perfil de glucosa de los siete puntos). Después de desayuno y cena: 23.94 mg/dL (IC 95%: 0.80 a 33.48 mg/dL p<0.0001) cena 18.18 mg/dL (IC 95%: 0.44 a 28.26 mg/dL p=0.0005). La diferencia después de la comida del mediodía no fue significativa.

En relación con la pérdida de peso, ambos fármacos produjeron similares reducciones: liraglutida 3.24 kg, exenatida: 2.87 kg y ambos fueron bien tolerados, pero la náusea fue menos persistente (R.R. 0.44 p<0.0001) y las hipoglucemias menores y menos frecuentes con liraglutida (25.5%) que con exenatida (33.6%) para una tasa de 1.93 vs 2.6 eventos por pacientes por año o un RR de 0.55, p=0.013. En conclusión, liraglutida una vez al día obtuvo mejor control glucémico que exenatida dos veces al día y fue generalmente mejor tolerado causando menos náuseas e hipoglucemia.

El número de sujetos a tratar es un parámetro de la medicina basada en evidencias que permite apreciar la magnitud del efecto de un tratamiento para alcanzar las metas de control. En los estudios LEAD, por ejemplo, quedó claro que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento farmacológico previo se requiere tratar

a cuatro pacientes con dosis de 1.8 mg de liraglutida para que uno de ellos alcance la meta de A1c < 7.0% en comparación con glimepirida. En el estudio LEAD 2, se observa menor efecto de la dosis de 1.8 mg de liraglutida en adición a metformina en comparación con la adición de glimepirida a metformina, ya que se requiere tratar a 17 pacientes para que uno de ellos alcance la meta de A1c de < 7.0%. El mejor efecto de liraglutida se observó en el estudio LEAD 4, ya que al adicionar 1.8 mg de liraglutida a la terapia combinada de metformina + rosiglitazona en comparación con agregar placebo, el NNT que se requirió para que un paciente alcanzara la meta de A1c de < 7.0% fue de cuatro. En los estudios LEAD 5 y LEAD 6 el efecto de liraglutida a dosis de 1.8 mg una sola vez al día resultó ser más eficaz que la insulina glargina y que exenatida.

El programa de estudios LEAD demostró la eficacia de liraglutida para mejorar el control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tanto en monoterapia como en adición a uno o dos agentes antidiabéticos orales (Cuadro 5).²⁷

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD DE LIRAGLUTIDA

Para iniciar el análisis de la seguridad y la tolerabilidad es conveniente tener claros estos conceptos. La seguridad se refiere a los efectos que deterioran de manera sustancial la salud del individuo en tanto que la tolerabilidad hace referencia a los efectos adversos que alteran el apego al tratamiento. Debe recordarse que todos los antidiabéticos existentes, incluida la insulina, plantean al clínico que los prescribe problemas relacionados con la seguridad y tolerabilidad.

La seguridad de liraglutida ha quedado ampliamente demostrada en todos los escenarios de los estudios LEAD y ya se empiezan a tener resultados de estudios comparativos entre liraglutida y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-4) como sitagliptina.

Pratley y col. realizaron un estudio para evaluar la eficacia de liraglutida *versus* sitagliptina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con inadecuado control glucémico con metformina. En este grupo paralelo los participantes (edades entre 18 a 80 años) que tenían el control glucémico inadecuado (A1c de 7.5 a 10.0%) con terapia con metformina ($\geq 1,500$ mg al día durante \geq tres meses) fueron incluidos y tratados en los sitios de estudio de Europa, Estados Unidos y Canadá. Los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento

Cuadro 5. Traslado de los resultados de los estudios LEAD a la práctica clínica

Estudios	HbA1c < 7.0 (%)	NNT*	HbA1c < 6.5 (%)	NNT*
LEAD 3				
Monoterapia				
Liraglutida 1.2 mg	43	7	28	8
Liraglutida 1.8 mg	51	4	38	5
Glimepirida 8 mg	28		16	
LEAD 1				
Adición a glimepirida				
Liraglutida 1.2 mg	34	7	21	9
Liraglutida 1.8 mg	40	5	21	9
Rosiglitazona 4 mg	21		10	
Placebo	7		4	
LEAD 2				
Adición a metformina				
Liraglutida 1.2 mg	35	NS**	20	NS**
Liraglutida 1.8 mg	42	17	25	33
Glimepirida 4 mg	36	100	22	50
Placebo	11		4.2	
LEAD 4				
Adición a metformina + rosiglitazona				
Liraglutida 1.2 mg	58	3	36	5
Liraglutida 1.8 mg	54	4	37	4
Placebo	28		14	
LEAD 5				
Adición a metformina + glimepirida				
Liraglutida 1.8 mg	52	13	37	8
Insulina glargina	44		24	
Placebo	15		11	
LEAD 6				
Adición a metformina y/o sulfonilureas				
Liraglutida 1.8 mg	54	9	35	7
Exenatida 10 µg dos veces al día	43		21	

*NNT=Numero necesario a tratar.

**NS=No significativo

de 26 semanas con 1.2 mg (n = 225) o 1.8 mg (n = 221) de liraglutida subcutánea una vez al día o 100 mg de sitagliptina una vez al día por vía oral (n = 219). El objetivo primario fue el cambio en la A1c desde el inicio hasta la semana 26. La eficacia de liraglutida frente a sitagliptina se evaluó jerárquicamente por una comparación de no

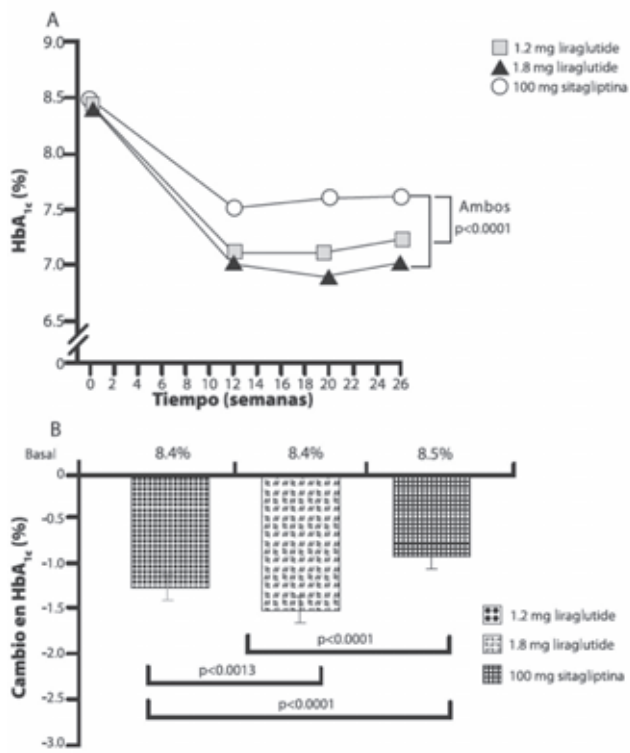


Figura 3. Eficacia de liraglutida comparada con sitagliptina.²⁸ Reproducido de The Lancet, 175, Richard E Pratley, et al, Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial, 1447–56, Copyright 2010, con autorización de Elsevier.

inferioridad, con un margen de 0.4%, seguido de una comparación de superioridad.²⁸

Se logró mayor reducción de la A1c con 1.8 mg de liraglutida (-1.5%) y con 1.2 mg de liraglutida (-1.2%) en comparación con 100 mg de sitagliptina (-0.90%). y fue bien tolerado con el mínimo riesgo de hipoglucemia. Estos resultados apoyan el uso de liraglutida como un agente eficaz en combinación con metformina.

La náusea y el vómito son las principales reacciones adversas observadas luego del inicio de la administración de la liraglutida, aun cuando estos efectos son transitorios y por lo general leves, pocas veces es necesario suspender el tratamiento.^{23,27} La dosis de 1.8 mg/día de liraglutida se asoció con náusea entre 7 y 40% de los casos, en tanto que los sujetos que recibieron placebo presentaron este síntoma entre 2 a 9% de los casos. La incidencia y prevalencia de la náusea decrece después de la cuarta semana de uso de liraglutida (Figura 4). En cuanto al vómito, el uso de lira-

glutida como monoterapia produce vómito en 9 a 12.4% de los casos con dosis de 1.2 y 1.8 mg/día, respectivamente. La combinación de liraglutida con metformina no aumenta la incidencia de estos síntomas, que es de 5 y 7% de los casos con dosis de 1.2 y 1.8 mg/día, respectivamente.

Las hipoglucemias severas (definidas como aquellas en las que el individuo requiere de asistencia de un tercero para resolver el problema) no ocurren en pacientes con monoterapia con liraglutida, ni tampoco cuando se combina con otros antidiabéticos con excepción de las sulfonilureas,

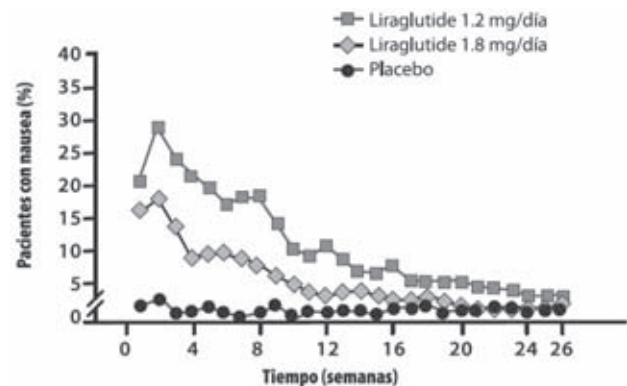


Figura 4. La incidencia de náusea se reduce a partir de la cuarta semana de tratamiento con liraglutida.²⁴ Copyright 2009 American Diabetes Association de Diabetes Care, Vol. 32, 2009; 1224-1230. Reproducido con permiso de The American Diabetes Association.

como la glimepirida. Esto ocurre porque ambos agentes actúan en forma simultánea para potenciar la secreción de insulina, pero sobre todo por el hecho de que el efecto de las sulfonilureas no es dependiente de glucosa y continúa a pesar de que el paciente se encuentre en hipoglucemia. El mismo fenómeno se ha observado con exenatida.²⁹ Las hipoglucemias no severas (aquellas que resuelve el paciente por sí mismo) en pacientes tratados con monoterapia con liraglutida fueron menos frecuentes que con glimepirida (12.8 vs 24%). Combinada con metformina, liraglutida produce menos hipoglucemias que la combinación metformina-glimepirida (3 vs 17%). En combinación con metformina + glibenclamida, liraglutida produce menos hipoglucemias que la exenatida. Al compararse liraglutida 1.8 mg/día vs exenatida 10 mcg dos veces al día, se observó una diferencia de episodios de hipoglucemia que resultó mayor ($p = 0.0131$) con la exenatida, con la que además hubo dos eventos de hipoglucemia severa.

Contrario a lo informado en roedores con el uso de análogos de GLP-1, la liraglutida no se ha asociado con hiperplasia de las células C o carcinoma en primates o humanos. Dado que la calcitonina es un biomarcador del aumento de la masa de células C que precede el desarrollo de lesiones histológicas, los estudios LEAD han incluido entre sus evaluaciones la medición de ésta, sin que se observe un aumento en la concentración de la misma.

La incidencia de pancreatitis es más alta en los pacientes diabéticos que en el resto de la población.³⁰ La incidencia de pancreatitis en los estudios LEAD no fue mayor a la esperada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En los pocos casos de pancreatitis observados en los estudios LEAD no se pudo establecer una relación causa-efecto entre liraglutida y pancreatitis.

La importante homología de liraglutida con el GLP-1 nativo determina que el desarrollo de anticuerpos contra ésta en los estudios clínicos ocurra a tasas mucho más bajas (0 a 13%) que las observadas con exenatida (18 a 20%).²⁶

Los cuadros de infecciones e infestaciones ocurrieron con una frecuencia similar en los grupos de tratamiento con liraglutida y los de tratamiento de control. Es interesante analizar los abandonos en los estudios LEAD, que fueron menores a lo esperado en relación con los efectos adversos más comunes con liraglutida, particularmente tratándose de síntomas digestivos. Con la administración de 1.2 mg/día se presentó náusea en 29% de los sujetos y sólo en 3% constituyó motivo de abandono del estudio. Con la administración de 1.8 mg/día se presentó náusea en 40% de los sujetos y en 11% constituyó motivo de abandono del estudio.²⁰

En resumen, liraglutida es un fármaco seguro que: no produce hipoglucemias severas como monoterapia o en combinaciones que no incluyan sulfonilureas (glimepirida), no produce hiperplasia de células C en humanos, no aumenta la incidencia de pancreatitis, y la presencia de anticuerpos no es significativa. Es un fármaco bien tolerado, donde la incidencia de síntomas gastrointestinales, en particular náusea, disminuye a partir de la cuarta semana de uso y en el análisis de abandonos por todas las causas no se observó una mayor tasa de deserción comparada con placebo u otros hipoglucemiantes.

LIRAGLUTIDA Y SU LUGAR EN LAS GUÍAS TERAPÉUTICAS ACTUALES

Las guías de tratamiento para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 han sido establecidas por instituciones y organismos para ofrecer al médico de primer contacto y cualquier otro profesional interesado en el manejo de la diabetes, una forma rápida y sencilla de saber qué hacer para controlar la glucemia.

Organismos como la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), la Asociación Canadiense de Diabetes (CDA), la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE), han elaborado algoritmos de tratamiento con base en diferentes criterios, tomando en cuenta las características de los pacientes, las formas no farmacológicas del tratamiento y la disponibilidad de medicamentos, así como su mecanismo de acción, ventajas, desventajas y posibles efectos secundarios sin perder de vista los costos. Las guías más comúnmente utilizadas por los médicos son las elaboradas por la ADA en conjunto con la EASD, las publicadas por la AACE y las que ha realizado la ALAD.

ADA Y EASD^{31,32}

Estas guías no toman en cuenta las características de los pacientes ni el grado de descontrol diabético con el que inicia la enfermedad y recomienda a todo el que inicia con diabetes mellitus tipo 2, cambios en el estilo de vida y el uso de metformina, valora el control glucémico cada tres meses con base en las cifras de A1c y, si no se llega al objetivo de mantenerla por debajo de 7%, agrega sulfonilurea o insulina como terapias bien validadas. Algunas terapias menos validadas se relacionan con la adición de pioglitazona o un análogo de GLP-1. Si con lo anterior no se logra el control, el tercer paso es agregar otro agente antidiabético oral o insulina basal y/o prandial.

Por su mecanismo de acción, liraglutida (análogo de GLP-1) estimula la secreción de insulina e inhibe la secreción de glucagón dependientes de glucosa, por lo que podría ser utilizado desde el inicio del manejo de la diabetes permitiendo mejorar la función de las células β y α , logrando un mejor y más rápido control glucémico. Asimismo, evita el aumento de peso y las hipoglucemias

frecuentemente observados con sulfonilureas o insulina. En cualquier momento de la evolución de la diabetes, aun y cuando se piense que ya es indispensable el uso de insulina, liraglutida puede indicarse, con un efecto adecuado en el control glucémico.

AACE³¹

Toma en cuenta el grado de descontrol del paciente, si es virgen al tratamiento farmacológico, si está recibiendo monoterapia o terapia de combinación y de esta forma hace las recomendaciones para agregar otro u otros fármacos, dándole la confianza al médico de elegir el tratamiento más apropiado al momento de revisar al paciente. Recomienda la terapia dual desde un inicio cuando el paciente llega con cifras de A1c mayores a 7.6% y también el uso de tres medicamentos orales en caso de que el paciente así lo requiera. Hace hincapié en la determinación de A1c por lo menos cada tres meses y sugiere hacer las modificaciones necesarias al tratamiento de forma rápida y oportuna para lograr el objetivo de los cifras de A1c en el menor tiempo posible. En este algoritmo terapéutico, liraglutida se puede utilizar al inicio de la terapia con fármacos, combinarlo con otros medicamentos e incluso en terapia triple.

ALAD³³

Fue elaborada por representantes de las sociedades de endocrinología y diabetes de todos los países latinoamericanos tomando en cuenta las características de este tipo de pacientes y la idiosincrasia de su población; ha demostrado ser más específica y más extensa en comparación con las anteriores, ya que diferencia las características clínicas que deben tomarse en cuenta al decidir tratamiento farmacológico. Insiste en la prescripción de metformina como primera elección en pacientes con resistencia a la insulina y en los de complexión delgada, el uso de otras opciones como sulfonilureas, inhibidores de DPP4, inhibidores de alfa glucosidasas, glinidas y análogos de GLP-1. También recomienda las combinaciones tempranas y determina cuáles son las mejores, insiste en el monitoreo frecuente de las cifras de A1c para hacer los cambios lo antes posible y obtener así el control de la enfermedad. Debido a que la estandarización de la determinación de A1c no es adecuada en muchos países de Latinoamérica, esta guía ofrece recomendaciones para el tratamiento basadas en el

uso de glucemias de ayuno y posprandiales. Liraglutida puede introducirse en esta guía desde el primer paso en el tratamiento farmacológico, así como en cualquier momento en que se requiera un mejor control de la enfermedad.

Existen otras guías de manejo de la diabetes referidas en la literatura del Reino Unido y Canadá,³⁴ las cuales coinciden esencialmente con las recomendaciones antes mencionadas y en las cuales liraglutida puede ser utilizado en cualquier nivel desde el inicio del tratamiento en conjunto con metformina o agregado a cualquier otro antidiabético.

El motivo de que no se haya incluido liraglutida en las anteriores guías comentadas es debido a que no se ha autorizado el uso de este medicamento por las agencias regulatorias en muchos países por ser el fármaco más reciente. Al parecer esto es cuestión de tiempo ya que con los estudios LEAD se ha demostrado la eficacia, tolerabilidad y seguridad de liraglutida.

PERFIL DEL PACIENTE PARA LIRAGLUTIDA

Al analizar el perfil del paciente, hay que tomar en cuenta algunas consideraciones, particularmente con base en las recomendaciones actuales que postulan:

- El tratamiento debe iniciarse en forma temprana para tratar de prevenir la falla progresiva de la célula beta y reducir potencialmente las complicaciones, ya que la resistencia a la insulina es un fenómeno persistente y temprano.
- Buscar corregir las anormalidades patogénicas y no sólo reducir las concentraciones de A1c.
- Se sugiere el uso de medicamentos con acción complementaria.

Paciente de reciente diagnóstico sin tratamiento

El agente antidiabético ideal deberá disminuir el riesgo de hiperglucemia en forma segura y sostenida, mejorar la función de la célula beta y tener efectos benéficos sobre las comorbilidades que se asocian con la diabetes mellitus tipo 2 como hipertensión, dislipidemia y obesidad.

La evidencia demuestra que los agonistas GLP 1 y de éstos, en particular el liraglutida, son preferidos debido a sus acciones adicionales, como la pérdida de peso (principalmente en cantidad de grasa visceral), disminución de la presión sistólica no dependiente de la pérdida de peso y el impacto en el perfil de lípidos al menos neutral o benéfico.

De manera ideal, la mejor respuesta se esperaría en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico, con sobrepeso u obesidad y sin manifestaciones clínicas de descontrol metabólico, y que estén dispuestos a inyectarse.

La evidencia clínica demuestra que, adicionalmente, los pacientes con menos de 10 años de evolución y niveles menores de 10% de A1c son también pacientes que responderán adecuadamente, por lo que el tratamiento con análogos de GLP-1 debería iniciarse, de manera preferente, en pacientes que están en etapas tempranas de la diabetes mellitus tipo 2, donde los beneficios posibles serían mayores que en pacientes en etapas tardías (reducción de A1c, preservación de la función de las células B, reducción de peso y perfil neutro con relación a lípidos séricos).

Adultos con diabetes mellitus tipo 2

De acuerdo con los resultados de algunos ensayos clínicos en pacientes naïve,²² liraglutida mejora significativamente el control glucémico con una disminución de las concentraciones de A1c de 1.6%, siendo aún mayor en pacientes con niveles superiores a 9.2%, alcanzando niveles meta de la ADA de A1c menor a 7% hasta en 62% de los pacientes y con respuesta sostenida por al menos dos años, con muy bajo potencial de hipoglucemia y con el beneficio adicional de reducción de la circunferencia abdominal y en las cifras de presión arterial sistólica. Por lo tanto, el paciente con sobrepeso y obesidad interesado en perder peso y dispuesto a inyectarse sería el mejor prospecto.

De manera similar, debe ser una alternativa de primera elección para los pacientes intolerantes a la metformina o con manifestaciones clínicas de descontrol metabólico, ya que habitualmente estos pacientes tienen un proceso catabólico muy importante y no responderán inicialmente al tratamiento.

Pacientes en tratamiento con agente antidiabético oral sin alcanzar metas de control

Los ensayos clínicos del programa de desarrollo de liraglutida han evaluado extensamente cada una de las posibilidades de la adición de este medicamento al esquema de tratamiento previo para hiperglucemia en paciente diabéticos, mostrando resultados superiores en todos los casos de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 descontrolada a pesar de monoterapia con SU, MET, TZD,²¹⁻²⁵ con mejoría significativa del control glucémico,

disminuyendo las cifras de A1c de 1.3 a 1.5%, alcanzando niveles meta de la ADA de A1c menor a 7% en 52 a 66% de los pacientes y de forma sostenida y con un muy bajo potencial de hipoglucemia, aunque ésta es un poco mayor cuando se utiliza en conjunto con una sulfonilurea, logrando además el beneficio adicional de disminución de peso y de la presión arterial sistólica.

Adultos con DM 2 descontrolada a pesar de terapia con SU+MET y TZD+MET^{24,25}

En estos casos mejora significativamente el control glucémico con disminución de la cifra de A1c, bajo potencial de hipoglucemia, así como disminución del peso y de las cifras de presión arterial sistólica.

Poblaciones especiales

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de hasta 75 años de edad ni en pacientes con depuración de creatinina superior de 60 mL/min.

Contraindicaciones

Se contraindica en diabetes mellitus tipo 1, pacientes embarazadas o lactando, con cetoacidosis diabética, insuficiencia hepática o insuficiencia renal en fase terminal o alergia conocida a análogos de GLP-1.

Precauciones especiales

En pacientes con

- Enfermedad intestinal inflamatoria
- Con antecedentes de pancreatitis,
- Con gastropatía diabética.
- No hay evidencia disponible que justifique su uso de manera concomitante con insulina y no se recomienda sustituir el uso de insulina por liraglutida.

CONCLUSIONES

Liraglutida es el primer análogo de GLP-1 de administración subcutánea una sola vez al día desarrollado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Aprobado en Estados Unidos y Europa en el año 2009, interviene en la regulación de la secreción de insulina y glucagón dependientes de glucosa.

Los estudios de fase II y III del programa LEAD han establecido la eficacia y seguridad de liraglutida una vez al día, demostrando su superioridad en comparación con

otros antidiabéticos, como la insulina glargina, la glimepirida y la exenatida indicada dos veces al día. También se demostró que liraglutida disminuye las concentraciones de A1c (Figura 5), mejora el alcance de metas terapéuticas (Figuras 6 y 7) y reduce el peso (Figura 8), además de ser bien tolerado, con náusea transitoria en cerca de 20% de los pacientes. Se observaron también pocos eventos de hipoglucemia (Figura 9), reducción de las cifras de presión arterial (Figura 10) y disminución de peso de 3 a 4 kg en pacientes diabéticos.²² Otro efecto favorable, observado en pacientes no diabéticos y obesos con dosis de liraglutida de 2.4 y 3.0 mg, es la reducción de 6 a 8 kg de peso en un

periodo de 30 a 52 semanas, aun cuando no se encuentra aprobado comercialmente para esa indicación.³⁷ Asimismo se ha demostrado que en humanos mejora la función del miocardio después del infarto, y la función endotelial y disminuye la presión sanguínea.^{38,39}

Los estudios LEAD también mostraron que liraglutida tiene efectos benéficos sobre la presión sanguínea (Figura 8) y la función de la célula beta, reafirmando lo observado en los resultados de los estudios de fase II, que han mostrado buen control glucémico con el paso del tiempo, en comparación con otros agentes antidiabéticos orales. Se ha observado (en modelos animales) que liraglutida

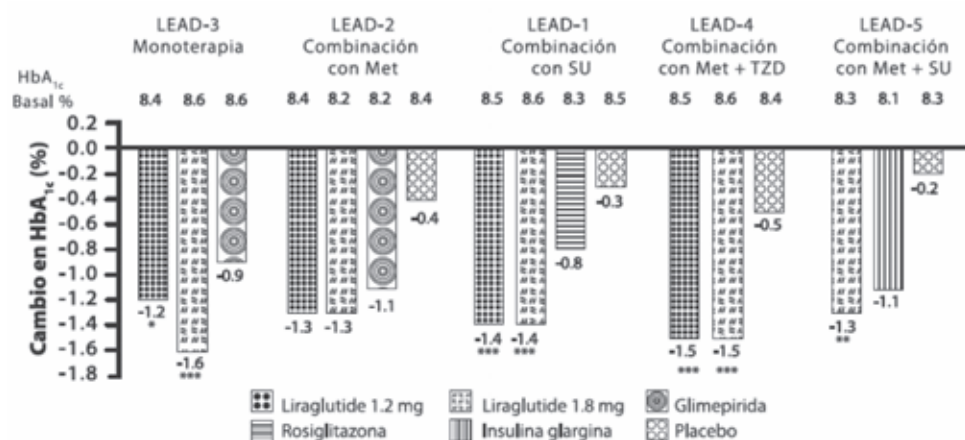


Figura 5. Efecto sobre la A1c al añadir liraglutida en pacientes que alcanzaron metas de la ADA en población general (LEAD-4,-5); adición en falla a dieta y ejercicio (LEAD-3); o adición a monoterapia con agente antidiabético oral previos (LEAD-2,-1). * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$, *** $p \leq 0.0001$ vs. comparador activo²¹⁻²⁵

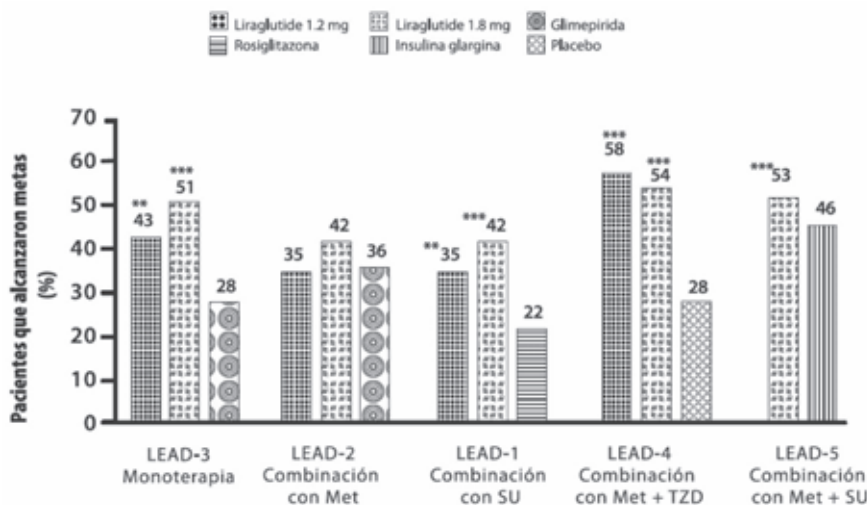


Figura 6. Porcentaje de pacientes que alcanzaron metas de la ADA en los estudios LEAD. ** $p < 0.01$, *** $p \leq 0.0001$ vs. comparador activo²¹⁻²⁵

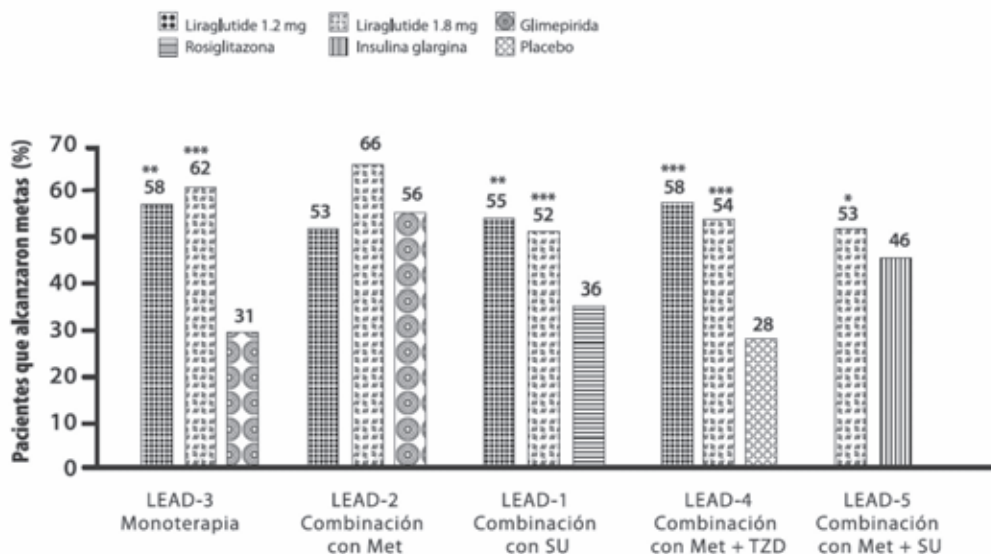


Figura 7. Porcentaje de pacientes que alcanzaron metas de la ADA al añadir liraglutide. Pacientes que alcanzaron metas de la ADA en población general (LEAD-4,-5); adición en falla a dieta y ejercicio (LEAD-3); o adición a monoterapia con agente antidiabético oral previos (LEAD-2,-1). *** $p \leq 0.0001$; ** $p < 0.001$; * $p < 0.05$ vs. Comparador activo²¹⁻²⁵

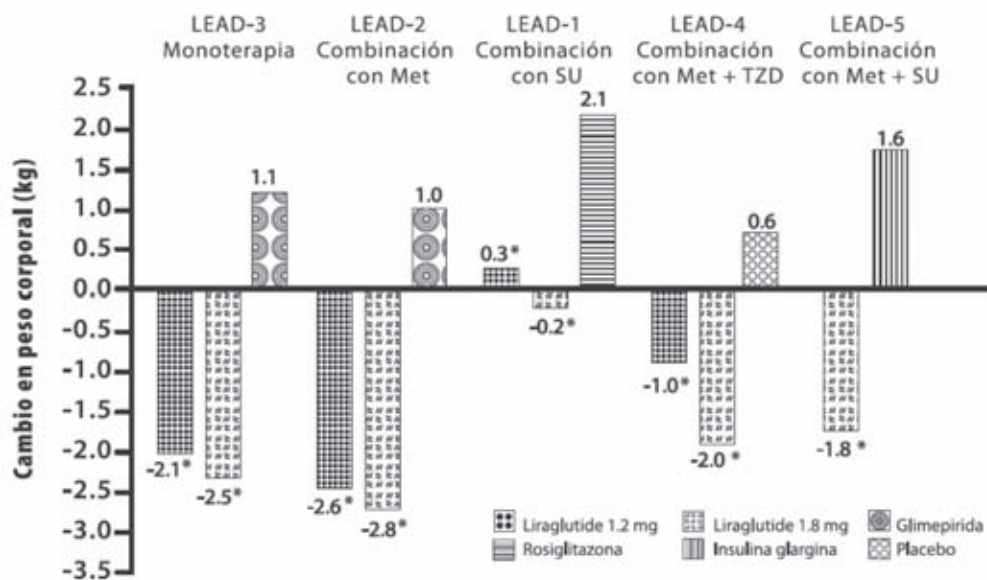


Figura 8. Efecto sobre el peso corporal en los estudios LEAD. Todos los pacientes.

*Significativo vs. comparador²¹⁻²⁵

podría tener efectos de protección de la célula beta, por lo que se ha propuesto que podría prevenir la progresión de la enfermedad; sin embargo, este mecanismo no es totalmente conocido aún y está siendo sujeto a diversas investigaciones.^{35,36}

Uno de estos estudios incluyó población mexicana, por ello sus resultados son más representativos, y obliga a considerar que el tratamiento dependerá de las particularidades del paciente diabético en México.

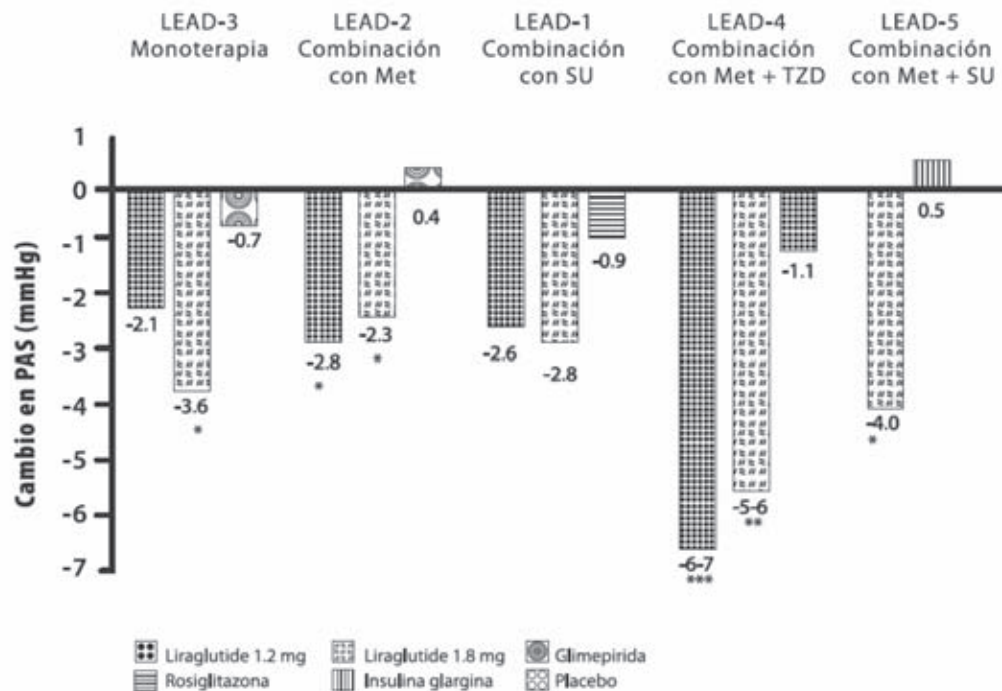


Figura 9. Incidencia de hipoglucemia en los estudios LEAD ²¹⁻²⁵

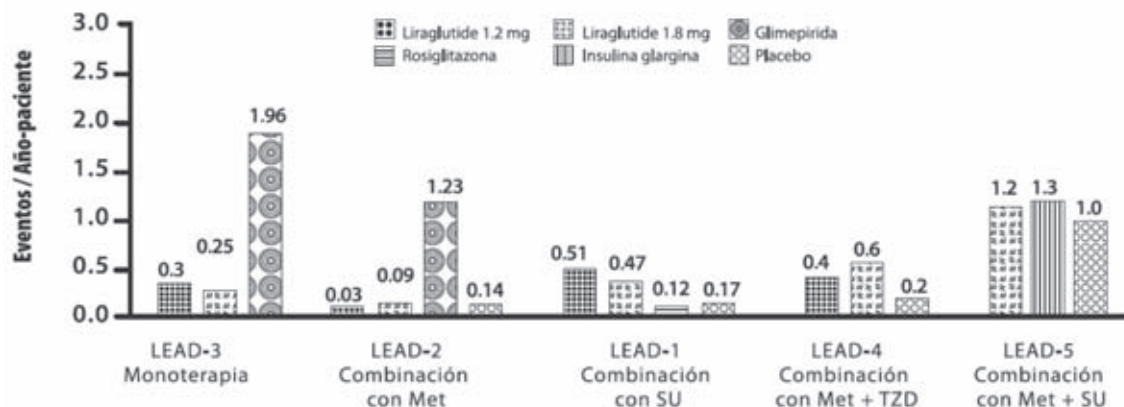


Figura 10. Efecto sobre PAS en los estudios LEAD. Todos los pacientes. * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$; *** $p < 0.0001$ vs. basal; PAS, presión arterial sistólica ²¹⁻²⁵

Con la evidencia existente se puede afirmar que este fármaco ofrece gran seguridad y eficacia para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2; sin embargo, la seguridad a largo plazo es una pregunta incierta. Puede ser utilizado como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales, sobre todo metformina y TZD, así como en pacientes tratados previamente con uno o dos

antidiabéticos orales, con riesgo mínimo de hipoglucemia. Induce la pérdida de peso, por lo que es efectivo en pacientes con sobrepeso y obesidad a diferencia de otros agentes, incluyendo los inhibidores de la DPP4 (dipeptidil peptidasa IV), que tienen efecto neutro sobre el peso. Tiene flexibilidad de administración en relación con la ingesta de los alimentos, pudiendo emplearse en cualquier momento

del día con necesidades mínimas de monitoreo, a diferencia de los pacientes tratados con insulina. Su administración parenteral una vez al día es más efectiva en el descenso de A1c en comparación con el análogo exenatida, indicado dos veces al día.

REFERENCIAS

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-1431
- AACE/ACE Consensus Statement. American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology. Consensus Panel on Type 2 diabetes mellitus an algorithm for glycemic control. *Endocrine Pract* 2009;15:541-559
- Aguilar-Salinas CA, Velázquez MO, Gómez-Pérez FJ, et al. Characteristic of patients with type 2 diabetes in México: Results from large population-based nationwide survey. *Diabetes Care* 2003;26:2021-2026
- Arredondo A, Zúñiga A. Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle-income countries: the Mexican case. *Diabetes Care* 2004;27:104-109
- UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53
- Turner RC. The U.K. Prospective Diabetes Study. A review. *Diabetes Care* 1998;21 (Suppl.3): 35-38.
- Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for Type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386-399
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. 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
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-2443
- UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in type 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007;50:1140-1147.
- Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:46-52
- Kjems LL, Holst JJ, Volund A, Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose stimulated insulin secretion: effects on β -cell sensitivity in Type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes* 2003;52:380-386
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;2131-2157
- Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β -cell function in Type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002;359:824830
- Madsbad S, Krarup T, Deacon CF, Holst JJ. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:491-499
- Bloomgarden ZT, Dodis R, Viscoli CM, Holmboe ES, Inzucchi SE. Lower baseline glycemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy: a meta-regression analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2137-2139
- Agerso H, Vicini P. Pharmacodynamics of NN2211, a novel long acting GLP-1 derivative. *Eur J Pharm Sci* 2003;19:142-150
- Damhold B, Golor G, Wierich W, Pedersen P, Eklom M, Zdravkovic M. An open label, parallel group study investigating the effects of age and gender on the pharmacokinetics of the once-daily glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide. *J Clin Pharmacol* 2006;46:635-641
- Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1239-1246
- Zdravkovic M, Eklom M, Brondsted L, Vouis J, Lennerns H, Malm-Erfjelt M. The effect of liraglutide on the absorption pharmacokinetics of concomitant oral drugs with different solubility and permeability properties in healthy subjects. *Diabetologia* 2008;51:S355
- Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, Zdravkovic M, Le Thi TD, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009;26(3):268-78.
- Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes (LEAD-2). *Diabetes Care* 2009;32(1):84-90
- Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373(9662):473-81.
- Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009(7);32:1224-30.
- Rusell-Jones D, Vaag A, Scmitz O, et al. Liraglutine vs insulin glargine and placebo combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52: 2046-2055.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374:39-47.
- Madsbad S. Liraglutide effect and action in diabetes (LEAD™) trial. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2009;(4): 119-29.
- Pratley RE, Nauck M, Bailey T, 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: 1447-56.
29. McGill JB. insights from the liraglutide clinical development program-the liraglutide effect and action in diabetes (LEAD) studies. *Postgrad Med* 2009;121(3):16-25.
 30. Noel RA, Braun DK, Patterson R, Bloomgren G. Increased risk of acute pancreatitis observed in patients with type 2 diabetes. *Pancreas* 2008; 37(4): 487.
 31. Rodbard HW, Jeltinger PS, Davidson JA, et al. Glycemic control algorithm. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009; 15(6): 513-655.
 32. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(1):173-5.
 33. Rosas-Guzmán J, Lyra R. Documento de posición de Sociedades de Diabetes y Endocrinología de America Latina sobre el Tratamiento de Diabetes Tipo 2. *Revista ALAD* 2009, XVII (2): 69-76.
 34. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2008 (32); Suppl 1.
 35. Rolin B, Larsen MO, Gotfredsen CF, Deacon CF, Carr RD, Wilken M, et al. The long-acting GLP-1, derivative NN2211 ameliorates glycemia and increases beta-cell mass in diabetic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E7 45-52
 36. Nicolucci A, Rossi M. Incretin-based therapies: a new potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes. *Acta Biomed* 2008; 79: 184-191.
 37. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. And on behalf of the NN8022-1807 Study Group, Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 374 (2009), pp. 1606–1616 ,
 38. Fonseca V, Falahati A, Zychma Madsbad S, Plutzy J. A meta-analysis of six clinical trials demonstrates that the once daily human GLP-1 analogue liraglutide reduces systolic blood pressure (p761). Presented at the 45 th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Vienna, 2009 29 th September-2nd
 39. Joffe D. Liraglutide a once daily human glucagon like peptide-1 analogue for type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2010 Aug 15;67(16):1326-36.