

EXENATIDA

Díez de Celis C. S.º de Farmacia de la GAP de Ciudad Real. Rodríguez Barrueco C. S.º de Farmacia de la GAP de Toledo. Flor García A. Servicio de Farmacia del Hospital La Mancha Centro de Alcázar de San Juan.

Exenatida es el primero de una nueva clase de medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, que actúan imitando las acciones antidiabéticas de las hormonas incretinas. Se presenta como una alternativa a la insulina y se administra por vía subcutánea, en combinación con antidiabéticos orales (metformina y/o sulfonilureas) en aquellos pacientes que ya no responden a estos fármacos.

INDICACIONES

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM-II) en combinación con metformina y/o sulfonilureas (SU) en pacientes que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales¹.

POSOLOGÍA

Exenatida (EXE) se administra por inyección subcutánea en el muslo, abdomen o parte superior del brazo. El tratamiento se inicia con 5 µg, 2 veces al día, durante al menos un mes. Para mejorar el control glucémico, la dosis se puede aumentar hasta 10 µg, 2 veces al día, no recomendándose dosis superiores. Las dosis se deben distanciar, como mínimo, 6 horas y siempre se deben administrar antes de comer.

EXE no necesita ajuste diario de dosis, pero si se administra en combinación con una SU, puede ser necesario disminuir la dosis de esta última para minimizar el riesgo de hipoglucemias¹.

MECANISMO DE ACCIÓN

Las incretinas son sustancias liberadas desde el intestino a la circulación sistémica, en respuesta a la ingesta de alimentos, con efectos hipoglucemiantes. Entre estas incretinas se encuentra el *glucagon like peptide 1* (GLP-1), que se degrada en el plasma en apenas dos minutos debido a la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV)².

EXE es un péptido sintético que comparte con el GLP-1 el 53% de sus aminoácidos, produciendo los mismos efectos antidiabéticos (Tabla 1), con la ventaja de una semivida más prolongada (2,4 horas)¹ al no degradarse por la enzima DPP-IV².

Tabla 1. Acciones del GLP-1 y Exenatida

| | |
|----------|--|
| PÁNCREAS | Incrementa la secreción de insulina* y la proliferación de células beta. |
| HÍGADO | Suprime la secreción de glucagón*, anormalmente alto en la DM -II. |
| ESTÓMAGO | Retrasa el vaciamiento gástrico. |
| SNC | Disminuye el apetito. |

* De forma glucosa-dependiente.

EFICACIA CLÍNICA

En los ensayos clínicos (EC) de eficacia, EXE y su comparador (placebo o insulina) se añaden al tratamiento oral de los pacientes con DM-2, sin control glucémico adecuado, a pesar de utilizar dosis máximas. La variable principal de eficacia es el cambio de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) desde

el inicio al final del estudio. Entre las variables secundarias se incluye el cambio en el peso corporal.

EXE frente a placebo: existen tres EC que incluyen un total de 1.446 pacientes, que recibieron de forma aleatoria y con enmascaramiento (doble o triple ciego), EXE (5 ó 10 µg) o placebo, dos veces al día, durante 30 semanas, añadido a SU³, metformina⁴ y ambos⁵. Estos EC aparecen dentro de un meta-análisis⁶, junto a otros dos en los que EXE se utiliza en condiciones diferentes a las autorizadas (asociada a glitazonas y en presentación para administración semanal). En dicha revisión se concluye que EXE fue significativamente más eficaz que placebo, con una reducción en la concentración de la HbA_{1c} de -1,01% (IC 95%: -1,18 a -0,84)⁶. La reducción en el peso corporal fue estadísticamente superior en el grupo de EXE (-1,44 Kg; IC 95%: -2,13 a -0,75) y se produjo de forma progresiva y dosis dependiente⁶.

Estos ensayos se extendieron (como estudios abiertos y no controlados) hasta completar 82 semanas de tratamiento, comprobándose que el descenso de la HbA_{1c} se mantiene^{7,8}. Estos resultados se deben interpretar con cautela ya que más del 80% de los pacientes iniciales no participaron o abandonaron la fase de continuación⁹.

EXE frente a insulina: en dos EC de no inferioridad^{10,11}, abiertos y sin enmascarar, 1.056 pacientes recibieron de forma aleatoria EXE (5-10 µg dos veces al día) frente a insulina glargina una vez al día o insulina aspart bifásica dos veces al día durante 26 y 52 semanas, respectivamente. Las dosis de insulina se ajustaban para alcanzar un control glucémico óptimo. Los descensos en la HbA_{1c} fueron similares en todos los grupos, con diferencias no significativas (-0,06; IC 95%: -0,22 a 0,10)⁶. La falta de enmascaramiento no permite descartar una posible desviación hacia la administración de dosis de insulina más bajas de las máximas efectivas⁹. La reducción en el peso corporal fue estadísticamente superior en el grupo de EXE frente a insulina (-4,76 Kg; IC 95%: -6,03 a -3,49)⁶. Esta variable no se ha comparado frente a insulina detemir, análogo de acción prolongada con menor ganancia de peso que insulina glargina¹².

SEGURIDAD

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con EXE son los gastrointestinales, especialmente **náuseas** (40-50%), **vómitos** (12-16%) y **diarreas** (9-14%). Las náuseas son en su mayoría de carácter leve-moderado, dosis-dependiente y transitorias, con tendencia a desaparecer a partir de las ocho semanas de tratamiento. La frecuencia de **hipoglucemia** fue mayor en los pacientes tratados con

EXE frente a placebo (16% vs 7%), especialmente cuando se administra junto a SU (RR=2,3%; IC 95%: 1,1-4,9)⁶. En comparación con insulina el riesgo de hipoglucemia es similar (alrededor del 2%)⁶.

Desde la comercialización se han notificado varios casos de pancreatitis aguda¹³ en pacientes tratados con EXE. Por este motivo, en caso de sospecha de pancreatitis (dolor abdominal persistente y grave) se debe interrumpir el tratamiento con EXE¹.

EXE retrasa el vaciado gástrico, por lo que se debe tener precaución en pacientes que tomen por vía oral medicamentos que requieran absorción gastrointestinal rápida o que tengan estrecho margen terapéutico¹ (ej.: anticoagulantes orales).

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Según el último consenso¹⁴ de la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD), la estrategia terapéutica más efectiva para el tratamiento de la DM-II comienza con cambios de estilo de vida + metformina, pauta a la que se añade SU o **insulina basal**, en caso de control glucémico inadecuado y si éste persiste, se termina añadiendo insulina intensiva. Dentro de este algoritmo, EXE es una terapia menos valorada que se podría considerar como alternativa a la insulina basal en

algunas circunstancias (si la reducción de peso es un factor importante y la HbA_{1c} se sitúa por debajo del 8%)¹⁴. En la misma línea, una reciente actualización de la guía clínica del NICE¹⁵ habla de EXE como alternativa, cuando el índice de masa corporal (IMC) > 35 Kg/m² y este sobrepeso sea la causa de problemas psicológicos, bioquímicos o físicos para el paciente.

CONCLUSIONES

- EXE es el primer representante de los incretín-miméticos que ha demostrado mayor control glucémico (HbA_{1c}) frente a placebo y similar frente a insulina.
- El perfil de efectos adversos es similar al de insulina, en lo que se refiere al riesgo de hipoglucemias. Queda por determinar la seguridad a largo plazo, fundamentalmente el riesgo de pancreatitis.
- Al igual que insulina, EXE se administra por vía subcutánea y en este sentido, su única ventaja sería la dosificación fija. Otra diferencia favorable frente a insulina es que EXE reduce el peso corporal.
- La falta de ventajas en términos de eficacia y seguridad sitúa a EXE como una alternativa sólo para aquellos pacientes en los que la reducción del peso corporal sea un factor importante.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

Presentaciones

Grupo terapéutico

Condiciones de dispensación

Byetta® 5µg/dosis 1 pluma precargada 60 dosis (112,40 €); Byetta® 10 µg/dosis 60 dosis (133,47 €). A10BX. Otros hipoglucemiantes orales, excluyendo insulinas.

Receta médica. Aportación reducida (2,64 €). Visado de inspección (para verificar su uso en la indicación autorizada, en pacientes con sobrepeso con IMC ≥ 30, que no hayan alcanzado el control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de los fármacos orales).

Principio Activo

| | |
|------------------------------|--------|
| Insulina Humana Intermedia | 0,98 € |
| Insulina Lispro Intermedia | 1,30 € |
| Insulina Aspart Bifásica | 1,28 € |
| Insulina Detemir Prolongada | 2,09 € |
| Insulina Glargina Prolongada | 2,05 € |
| Exenatida 5 µg | 3,34 € |
| Exenatida 10 µg | 5,62 € |

Fuente: Nomenclátor Digitalis Octubre 2008

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de exenatida. Byetta®. Laboratorio Lilly. Noviembre 2006.
2. Dungan K et al. Glucagon-like peptide 1 based therapies for type 2 diabetes: A focus on exenatide. *Clinical Diabetes* 2005; 23: 56-62.
3. Buse JB et al. Effects of exenatide (Exedin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2628-2635.
4. DeFronzo RA et al. Effects of exenatide (Exedin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092-1100.
5. Kendall DM et al. Effects of exenatide (Exedin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28: 1083-91.
6. Amori RE et al. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194-206.
7. Ratner RE. Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2006; 8: 419-428.
8. Blonde L et al. Interim análisis de los efectos de exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2006; 8: 436-447.
9. Informe de evaluación de la EMEA: European Public Assessment Report (EPAR). Exenatide. Scientific discussion. London (UK): The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.
10. Heine RJ et al. Exenatide vs insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Annals of Internal Medicine* 2005; 143: 559-569.
11. Nauck MA et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007; 50: 259-267.
12. Rosenstock J et al. A randomized, 52-week, treat to target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as an add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 408-416.
13. FDA. Exenatide Information Update 18/8/2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/Cder/Drug/infopage/exenatide/default.htm>.
14. Nathan DM et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2008; 31: 1-11.
15. NICE Clinical Guideline. Diabetes-type 2 (update). Mayo 2008. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG66>.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín 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 García-Escribano S, Sánchez Cruzado M, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

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, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de 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. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

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

D.L.: GU-142-2000