Liraglutide, agonista GLP-1, como farmacoterapia para la obesidad

Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Miércoles, 07 Diciembre 2016 14:38
Escrito por: Endoweb
Visitas: 15836

Liraglutide en el tratamiento farmacológico de la obesidad

The GLP-1 agonist, liraglutide, as a pharmacotherapy for obesity. Crane J, McGowan B. Ther Adv Chronic Dis. 2016 Mar;7(2):92-107.

INTRODUCCIÃ N

Está bien establecido que la pérdida de peso en pacientes obesos resulta tanto en una disminución de las comorbilidades por obesidad como en una reducción de muerte por cualquier causa. El riesgo de mortalidad para una persona con un índice de masa corporal (BMI) de 40 kg/m^2 es aproximadamente el doble comparado con BMI normal, aun luego de ser ajustado para las comorbilidades por tener sobrepeso. Por esto, es de vital importancia el desarrollo de drogas anti-obesidad.

Breve historia de la farmacoterapia para la obesidad

Las primeras drogas aprobadas fueron los **derivados de las anfetaminas**, aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration) en los años 40. Debido a sus propiedades adictivas sólo se aprobaron para tratamientos a corto plazo. En los años 70 su uso disminuyó. La combinación **Fentermina-Fenfluramina**, aprobada a comienzos de los 90 fue muy indicada pero debió ser retirada del mercado en 1997 debido a evidencias de hipertensión pulmonar y valvulopatía por Fenfluramina. Ese año fue incorporada la **Sibutramina**, la cual fue retirada del mercado en 2010 debido a un aumento en el riesgo de infarto agudo de miocardio y stroke. **Rimonabant** fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), y no por la FDA en el 2006, pero años después, debido al aumento de la incidencia de suicidios fue también retirado del mercado.

Entre 2010 y 2015 la Unión Europea solo disponía de **Orlistat**. Se trata de un inhibidor de la lipasa pancreática que reduce la absorción intestinal de lípidos dietarios. Orlistat vs placebo demostró una reducción de 3 kg/año del exceso de peso. El estudio clínico XENDOS encontró que la adición de Orlistat a medidas en el estilo de vida, redujo la progresión a diabetes mellitus (DM) tipo 2 en pacientes obesos intolerantes a la glucosa, en un 45% a 4 años. Los efectos gastrointestinales, debidos a su mecanismo de acción, a veces limitan su uso.

Phoca PDF

Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Miércoles, 07 Diciembre 2016 14:38
Escrito por: Endoweb
Visitas: 15836

Nuevas drogas anti-obesidad

- **Lorcaserin**: aprobada por la FDA en 2012, se trata de una droga mimética de la serotonina. Posee propiedades supresoras del apetito a través de la acción sobre los receptores $5\text{-}HT_{2c}$, los cuales se encuentran en las neuronas de pro-opiomelanocortina (POMC) en los centros hipotalámicos del apetito. La EMA no lo aprobó aun debido al riesgo cardiovascular y psiquiátrico.
- **Fentermina/Topiramato**: aprobado en Estados Unidos en 2012. El mecanismo de pérdida de peso del topiramato es incierto pero podrían estar implicados la reducción de la ingesta calórica y el aumento del gasto energético.
- **Bupropión/Naltrexona**: aprobado por FDA en 2014. Bupropión estimula las mismas neuronas de POMC que Lorcaserin, y la Naltrexona bloquea la regulación negativa autócrina de esta actividad mediante el antagonismo de los receptores opioides.
- **Liraglutide (SAXENDA ®)**: es un antidiabético agonista del receptor del Péptido Símil Glucagon-1 (GLP-1), que fue aprobado en diciembre de 2014 por FDA y en 2015 por EMA, para el tratamiento de la obesidad en pacientes sin diabetes. En el tratamiento de la DM tipo 2, fue aprobado en julio de 2009 por la EMA, y en enero de 2010 por la FDA.

AGONISTA DEL GLP-1: LIRAGLUTIDE

Paralelo al desarrollo del Exenatide (primer agonista del receptor de GLP-1 comercializado), Novo Nordisk desarrolló Liragluride. Se trata de un agonista del receptor de GLP-1 la acción prolongada. Para evitar la degradación por la enzima DDP-4, se le modificó la secuencia peptídica de GLP-1, y se le agregó una molécula de ácido palmítico para aumentar la unión a proteínas, y así prologar su vida media.

El programa LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) constó de varios estudios de fase III, y evaluó la eficacia antidiabética en pacientes con DM. Fue testeado a dosis de 0.6, 1.2, y 1.8 mg, y se observó en 52 semanas de tratamiento, descenso de la Hemoglobina glicosilada (A1c) entre 1.2% y 1.6%. La dosis 1.8 mg superó a 1.2 mg en términos de reducción de A1c y descenso de peso, pero los efectos adversos gastrointestinales fueron mayores. En los estudios **LEAD 2 a 5** se llegó a observar un descenso de peso de 2.8 kg con dosis de 1.8 mg, siendo significativo vs placebo.

El estudio **LEAD-6** comparó liraglutide 1.8 mg vs. Exenatide 10 mcg dos veces por día en pacientes con Metformina y/o Sulfonilurea. Luego de 26 semanas y partiendo de un BMI de 33 kg/m^2, con Liraglutide se perdieron 3.24 kg y con Exenatide 2.87 kg. La diferencia no fue

Phoca PDF

significativa.

El estudio **DURATION-6** comparó Liraglutide 1.8 mg diario vs. Exenatide de liberación sostenida de aplicación semanal (SR Exenatide), en diabéticos tipo 2 inadecuadamente controlados con antidiabéticos orales. Luego de 26 semanas y partiendo de un BMI de 32.3 kg/m^2, con Liraglutide se perdieron 3.57 kg y con SR Exenatide 2.68 kg. La diferencia fue estadísticamente significativa.

En todos los estudios la tolerancia y seguridad con Liraglutide fue buena en general. Los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales (náuseas principalmente). Ã stos se presentaron en las primeras semanas de tratamiento y cedieron con el tiempo.

Mecanismo de reducción del peso de los Agonistas del receptor GLP-1 (GLP-1R)

El GLP-1R está ampliamente distribuido por el cerebro y densamente expresado en los núcleos hipotalámicos que regulan el apetito (núcleo paraventricular y arcuato). El mecanismo por el cual el GLP-1 regula el apetito parece ser mediado a través de vías del sistema nerviosos central (SNC) y periférico (SNP). Un importante efecto en el retardo del vaciamiento gástrico ocurre por la actividad del GLP-1. La distensión gástrica resultante de este efecto estimula señales vagales aferentes al núcleo solitario de la médula y a los centros hipotalámicos del apetito para inducir saciedad, o al área postrema para inducir náuseas. De hecho, la saciedad precoz y la náusea son efectos adversos comunes de estos fármacos, y suelen ser transitorios. A pesar de esto, la pérdida de peso con los agonistas del GLP-1 ha sido mantenida en ausencia de efectos adversos, sugiriendo una vía supresora del apetito alternativa.

El GLP-1 endógeno puede atravesar la barrera hemato-encefálica y activar al GLP-1R en el SNC. Existe evidencia que el Liraglutide puede atravesar esta barrera y estimular las neuronas POMC e inhibir las neuronas relacionadas al neuropéptido-Y y al neuropéptido Agouti-relacionado del núcleo arcuato, resultando en una supresión del apetito. Estas acciones podrían ser acompañadas por efectos en otras áreas del cerebro como en el sistema mesolímbico resultando en disminución de las conductas de búsqueda de alimentos. El mantenimiento en la pérdida de peso podría explicarse por una atenuación en la caída de la hormona anorexígena leptina, que acompaña a la pérdida de peso.

Phoca PDF

PROGRAMA SCALE (Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence)

Se trata de una serie de 4 estudios que tuvo como objetivo evaluar la eficacia referida a pérdida de peso con **Liraglutide 3 mg/día** en pacientes con o sin diabetes (Novo Nordisk, 2015). La serie comprende 4 categorías:

1. Sobrepeso/obesidad y DM tipo 2.
2. Sobrepeso/obesidad y pre-prediabetes.
3. El SCALE – Maintenance trial, el cual evaluó la capacidad de Liraglutide a altas dosis en mantener la pérdida de peso, seguido de una dieta baja en calorías y ejercicio.
4. Obesidad y apnea de sueño.

SCALE – Diabetes trial (ADA –2014).

El estudio contó con 847 participantes diabéticos tipo 2 (en terapia con antidiabéticos orales), con un BMI promedio de 37 kg/m^2 y un peso promedio de 106 kg. La duración del estudio fue de 56 semanas, y se randomizaron a 3 y 1.8 mg de Liraglutide vs placebo.

El porcentaje de peso perdido fue de 5.9%, 4.6%, y 2% respectivamente. El 49.9% de los individuos con 3 mg de Liraglutide perdieron â¥ 5% del peso corporal, comparado con el 35.6% a la dosis de 1.8 mg, y 13.8% en placebo. Un total de 23.4%, 14.4% y 4.3% perdieron más del 10% del peso corporal en las tres ramas respectivamente. El reporte de náuseas fue similar para las dos ramas de tratamiento.

SCALE – Obesity and Pre-diabetes trial (2015).

El estudio contó con 3731 participantes con BMI â¥ 30 kg/m^2 o BMI â¥ 27 kg/m^2 y comorbilidades cardiovasculares, randomizados 2:1 a recibir 3 mg de Liraglutide o placebo durante 56 semanas. En los 1446 participantes sin pre-diabetes (criterios ADA) el peso promedio fue de 104 kg y el BMI 37.5 kg/m^2. En los 2285 participantes con pre-diabetes, el peso fue de 108 kg y el BMI 39 kg/m^2.

En los participantes con o sin pre-diabetes la pérdida de peso fue similar: 8% (8.4 kg), y fue significativamente mayor que placebo (2.6% o 2.8 kg). El 64% de los participantes en la rama Liraglutide perdieron â¥ 5% del peso corporal, comparado con el 27% en la rama placebo.

Liraglutide fue asociado a una reducción en la progresión a pre-diabetes (7.2% contra 20.7%) y a un aumento en la reversión del la pre-

Phoca PDF

diabetes (69.2% contra 32.7%), criterios definidos por ADA.

SCALE – Maintenance trial (2013).

Los participantes obesos (o con sobrepeso con BMI â¥ 27 kg/m^2 y comorbilidades) recibieron una dieta de 1200–1400 kcal/día y cumplieron un programa de ejercicios durante un periodo run-in de 12 semanas. Los participantes se enrolaban si lograban perder â¥ 5% del peso corporal. Un total de 422 participantes se randomizaron a Liraglutide 3 mg o placebo, durante 56 semanas.

La pérdida de peso promedio a la randomización fue de 6% (de un BMI inicial de 38 kg/m^2). De manera significativa hubo una pérdida adicional de peso en la rama Liraglutide (6.2%), vs placebo (0.2%). Un total del 81.4% en la rama Liraglutide mantuvo > 5% de pérdida de peso desde el peso de base, vs el 48.9% de placebo.

SCALE – Sleep Apnoea (2013).

359 participantes obesos, con apnea obstructiva de sueño moderada o severa, sin diabetes, y que no aceptaran o no pudieran utilizar CPAP (presión positiva y continua de la vía aérea) se randomizaron a Liraglutide o placebo durante 32 semanas. Se evaluó al final del estudio la reducción de índice apnea-hipopnea. Los resultados mostraron una reducción significativa en el peso y en el índice en la rama Liraglutide (−5.7% vs. −1.6%), sugiriendo una mejora en la apnea obstructiva del sueño en la rama Liraglutide.

Efectos Beneficiosos adicionales

En los estudios SCALE se observó mejoras en el perfil lipídico, en la presión arterial, e índice albúmina/creatinina. La diabetes fue reducida en un 18% en las ramas Liraglutide, vs. 2.3% en las ramas placebo.

Efectos adversos

Los efectos adversos (predominantemente gastrointestinales) fueron más frecuentes con Liraglutide que con placebo. La interrupción del estudio por efectos adversos en los distintos estudios SCALE fue de 8.6 a 9.9% vs. 3.8% en la rama placebo.

Pancreatitis. En el SCALE – Obesity and Pre-diabetes trial 10 pacientes en Liraglutide vs 1 paciente en la rama placebo

Phoca PDF

desarrollaron pancreatitis aguda. En el resto de los estudios SCALE no se observó pancreatitis.

Cáncer medular de tiroides. La preocupación por el efecto de la Liraglutide en las células C tiroideas y el riesgo de cáncer medular de tiroides deriva de la evidencia de que en roedores expuestos a Liraglutide a largo plazo se observó un aumento de la incidencia de hiperplasia de las células C y cáncer medular de tiroides.

En un gran estudio en humanos, no se encontró evidencia de un aumento de la calcitonina circulante en asociación con el uso de Liraglutide. Las concentraciones de calcitonina se controlaron durante los ensayos SCALE y se encontró un pequeño número de pacientes con elevaciones persistentes de la calcitonina, pero en general no se observó asociación estadística entre Liraglutide y calcitonina elevada. No se reportaron casos de cáncer medular de tiroides. La FDA ha ordenado la vigilancia para carcinoma medular de tiroides durante de 15 años para aquellos pacientes que reciben Liraglutide 3mg.

En resumen, estos ensayos clínicos demostraron una moderada pérdida de peso con Liraglutide 3 mg, sin evidencia de toxicidad severa, y con buena tolerancia. En el análisis de datos compuestos de los estudios SCALE, Liraglutide 3 mg logró una pérdida de peso corporal del 7.5%, vs. 2.3% con placebo. A pesar de no haber alcanzado completamente el objetivo de EMA, se consideró lo suficientemente beneficioso como para ser finalmente aprobado en el año 2015. La FDA lo aprobó en 2014.

En la serie de estudios SCALE, Liraglutide 3 mg logró una leve superioridad en reducción del peso en comparación a Naltrexona/Bupropion y Lorcaserin, y fue algo menos efectivo al ser comparado con Fentermina/Topiramato.

CONCLUSION

Las pocas drogas disponibles en el pasado para el tratamiento de la obesidad debieron ser retiradas del mercado debido al perfil de efectos adversos. En Europa, con la excepción del Orlistat, ha habido un vacío en el armamento farmacoterapéutico, con pocas opciones tales como la dieta, el ejercicio y la cirugía bariátrica. El programa clínico SCALE ha demostrado que Liraglutide, a través de la manipulación del GLP-1, es una droga anti-obesidad efectiva y bien tolerada, con efectos adicionales sobre los lípidos, la pre-diabetes, y la diabetes.

Phoca PDF

Copyrigth2018 ENDOweb. Citar este artículo: Liraglutide, agonista GLP-1, como farmacoterapia para la obesidad – 7 de Dic 2016

Phoca PDF