




Exenatida en diabetes tipo 2

Descripción del medicamento

Principio Activo:	 Exenatida
Nombre comercial (laboratorio):	Byetta® (Lilly)
Presentación:	pluma precargada (60 dosis) de 5 o 10 µg
Grupo terapéutico:	A10BX04 otros hipoglucemiantes orales excluyendo insulinas
Condiciones de dispensación:	receta y visado de inspección.
Fecha de autorización:	20/11/2006
Fecha de evaluación:	noviembre 2008



Aporta en situaciones concretas

 No valorable: información insuficiente	 No supone un avance terapéutico	 Aporta en situaciones concretas	 Modesta mejora terapéutica	 Importante mejora terapéutica
---	--	--	---	--

Resumen

- Exenatida es un nuevo antidiabético (mimético de incretina) de administración subcutánea dos veces al día.
- Se usa junto a metformina y/o una sulfonilurea, cuando estas hayan resultado insuficientes, como alternativa a asociar insulina, en pacientes con sobrepeso e IMC ≥ 30 kg/m².
- Permite reducir la HbA1c en torno a un 1% adicional. Como ventajas, permite controlar mejor la glucemia posprandial, provoca saciedad y **pérdida de peso** (unos 5 kg en 2 años).
- La reacción adversa más común son náuseas (>50%), a veces asociadas con vómitos (15%). Puede causar hipoglucemias, sobre todo cuando se asocia con sulfonilureas. Se han descrito casos de pancreatitis grave y de deterioro de la función renal.
- La experiencia en su uso es todavía limitada.
- Su coste es muy elevado (1,624 €/año).
- Puede ser una alternativa a la insulina cuando la obesidad sea una limitación del tratamiento. No precisa controles diarios de glucemia.

Indicaciones aprobadas

Asociada con metformina y/o una sulfonilurea en diabetes tipo 2, cuando no se haya alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos antidiabéticos orales. Al contrario que la FDA, la EMEA no ha autorizado su uso combinado con 'glitazonas'. Las condiciones del visado limitan su indicación a sujetos con sobrepeso e IMC (índice de masa corporal) ≥ 30 kg/m².

Mecanismo acción

Exenatida es un mimético de la incretina GLP-1. Estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa, inhibe la liberación de glucagón, enlentece el vaciado gástrico y provoca saciedad.

Posología

Iniciar con 5 µg dos veces al día (inyecciones subcutáneas en abdomen, muslo o deltoides), aplicadas menos de una hora antes de las dos comidas principales del día (debe respetarse un intervalo mínimo de 6h entre dosis); si al cabo de un mes la respuesta es insuficiente, subir a 10 µg dos veces al día.

Farmacocinética

Alcanza su nivel sérico máximo a las 2h de su administración y tiene una vida media de 2,4h. No se metaboliza en hígado y se elimina por orina; se recomienda precaución si el ClCr < 50 ml/min y no usar si es menor de 30 ml/min. Hay pocos datos en mayores de 75 años.

Eficacia clínica

En sujetos que no lograban un control adecuado de su glucemia pese a tratamiento con metformina y/o sulfonilurea, se ha evaluado la eficacia de asociar exenatida frente a placebo (3 ensayos), insulina glargina (2) o insulina aspart bifásica (1). En otro ensayo frente a placebo, los sujetos recibían una glitazona (\pm metformina). Exenatida ha demostrado ser más eficaz que placebo para reducir la glucemia en ayunas y la HbA1c (reducción media de 1%) y para elevar el porcentaje de sujetos que alcanzan un valor $\leq 7\%$. Exenatida no fue

inferior a insulina para las 2 últimas variables y controló mejor la glucemia posprandial. Provoca descenso de peso, que es más llamativo cuando se compara con el incremento ponderal provocado por la insulina. Un meta-análisis confirma estos resultados y encuentra que la diferencia de peso entre los sujetos que reciben exenatida y los tratados con insulina es de $-4,76$ kg (IC95% $- 3,5$ a $- 6$). Todos los ensayos se realizaron sobre poblaciones obesas (media de IMC >30 kg/m²).

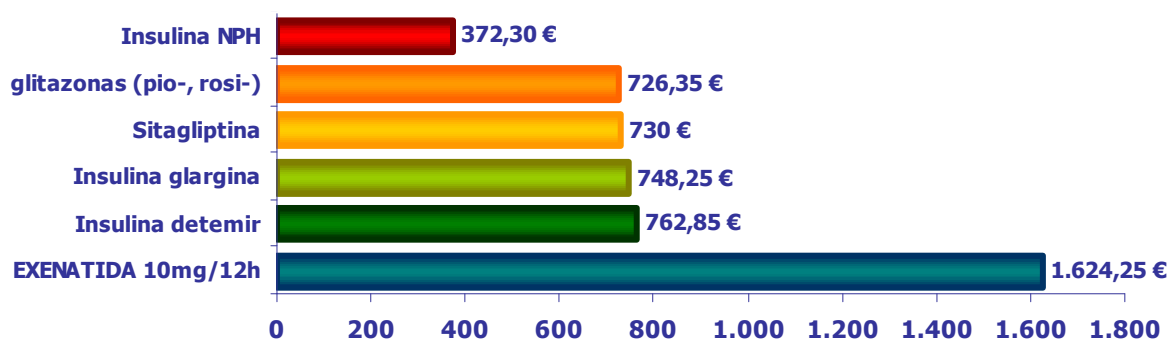
Seguridad (Interacciones, efectos adversos, contraindicaciones y precauciones)

Más de la mitad de los pacientes experimentan **náuseas**, que pueden acompañarse de vómitos o diarrea, pero que tienden a remitir con el tiempo (unas 8 semanas); en los ensayos, provocaron el abandono de 4% de los sujetos. La incidencia de **hipoglucemias** fue similar con exenatida y con insulina; la hipoglucemia es más probable cuando se usa exenatida junto a una sulfonilurea. Se han notificado varios casos de **pancreatitis**, con dos muertes, aunque la incidencia es muy baja (0,27 por 1.000 pacientes·año) y la causalidad todavía no está clara.

Exenatida no debe usarse en insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min) y se debe tener precaución siempre que exista riesgo de deshidratación (vómitos, diuréticos, etc) ya que se han notificado casos de deterioro de la función renal y empeoramiento de la nefropatía diabética. Debido a su efecto sobre la motilidad, exenatida no debe usarse si existe gastroparesis ni alguna enfermedad gastrointestinal grave. Por enlentecer el vaciado gástrico, **puede alterar la absorción de medicamentos**, aconsejándose tomarlos al menos 1h antes o 4h después de la dosis de exenatida. Debe vigilarse el INR si el sujeto toma anticoagulantes. La absorción de metformina y de sulfonilureas no se ve afectada. No se debe asociar a insulinas, meglitinidas o inhibidores de la α -glucosidasa. Los datos con glitazonas son muy escasos.

No debe usarse durante el embarazo ya que se han descrito malformaciones en animales y existen pocos datos en humanos. No está autorizada en diabetes tipo 1. Por ser un péptido, la mayoría de pacientes (67%) desarrollan anticuerpos anti-exenatida, aunque por ahora no se ha confirmado que se asocien a una reducción relevante de su eficacia ni a un aumento de toxicidad.

Coste Comparativo (Importe PVP + IVA por paciente y año)



* Fuente: GAIA. Sistema de información de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo Ib-Salut Octubre 2008.

Lugar en terapéutica

La exenatida es una nueva alternativa para el tratamiento de la diabetes tipo 2, cuando la terapia con uno o dos antidiabéticos orales no consiga un control glucémico adecuado. Su eficacia es similar a la de asociar una insulina 'basal' (glargina) o dos dosis diarias de insulina aspart mezclada con NPH (reducción adicional de 1% de HbA1c), con igual incidencia de hipoglucemias totales, pero menos episodios nocturnos.

Como principales ventajas, la exenatida permite controlar mejor la glucemia posprandial (un factor de riesgo cardiovascular independiente), provoca un descenso de peso cercano a 1,5 y 4,5 kg respecto a placebo e insulina, respectivamente, y no requiere controles diarios de glucemia, siendo más fácil adiestrar a las personas mayores en su uso. Como inconvenientes, el techo de su efecto (1% de HbA1c) es más bajo que el de insulina, no hay datos acerca de su eficacia en resultados de salud (mortalidad, infartos, etc), provoca una incidencia muy elevada de náuseas, puede deteriorar la función renal y alterar la absorción oral de fármacos, no evita la necesidad de pincharse 2 veces al día y su coste es muy elevado. Además, la relevancia que puedan tener a largo plazo los anticuerpos anti-exenatida, así como su posible papel causal de cuadros pancreáticos, plantean incógnitas todavía por resolver, dado que la experiencia acumulada con exenatida es todavía limitada.

Por todo ello, en sujetos que no respondan adecuadamente a los antidiabéticos orales, **la insulina es de elección**. Sin embargo, no debe ignorarse la ventaja que puede representar la exenatida en aquellos casos concretos en los que la obesidad pueda ser un problema limitante en el tratamiento de la diabetes tipo 2, prescrita por especializada con visado de inspección.

Bibliografía

1. Ficha técnica. Byetta®. EMEA. Accesible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/byetta/H-698-PI-es.pdf>
2. Amori RE, et al. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;298:194–206.
3. Madsbad S, et al. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. Curr Op Clin Nutr Metab Care 2008;11:491-9.
4. Prescrire Redaction. Exénatide (Byetta®). Diabète de type 2: pour quelques patients en surpoids. Rev Prescr 2007;27 (285):485-9.
5. Reutens AT. Incretin mimetics and enhancers: clinical applications. Aust Prescr 2008;31:104-8.

Autor: Francisco Campoamor (Farmacólogo clínico, servicio de Farmacia, Hospital Son Dureta)

Revisores: Mar Crespi (Farmacéutica H. Son Dureta), María Adrover (Farmacéutica residencia sociosanitaria Bonanova – H. Son Dureta)