

Mi experiencia clínica con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 en la consulta de Atención Primaria

Enrique Carretero Anibarro

Médico de familia. Centro de Salud de Herrera (Sevilla). Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS)

Cada día nos despertamos con una novedad terapéutica en el mundo de la diabetes mellitus (DM), mientras que hace años los sanitarios disponíamos de escasas y poco efectivas herramientas terapéuticas. Afortunadamente, en este momento el abanico de posibilidades es tan amplio que muchas veces nos planteamos cuál es el tratamiento más adecuado para cada uno de nuestros pacientes con DM tipo 2 (DM2).

A pesar de que los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) son un grupo terapéutico que lleva con nosotros varios años, todavía no los estamos utilizando al nivel que las guías de prescripción recomiendan. Aún son unos grandes desconocidos para algunos profesionales de Atención Primaria (AP), sea por falta de información, inercia terapéutica, resistencia del paciente a su vía de administración o por las limitaciones del visado farmacéutico.

En el momento actual están comercializados en nuestro medio exenatida, lixisenatida, liraglutida, exenatida de liberación prolongada, dulaglutida y, recientemente, semaglutida. Son fármacos inyectables por vía subcutánea, en 2 dosis diarias (exenatida), 1 vez/día (liraglutida y lixisenatida) o 1 vez/semana (exenatida de liberación prolongada, dulaglutida y semaglutida).

Disponemos de evidencia científica que respalda las bondades de este grupo terapéutico; además de reducir la hemoglobina glucosilada, aportan a nuestros pacientes otros beneficios añadidos que les otorga ese plus que nos ayuda en el manejo del paciente con DM2 (pérdida de peso, reducción de la presión arterial, del colesterol total y de los triglicéridos).

La saturación en el mundo de la DM ha podido suponer que muchos compañeros se pierdan en esta vorágine de novedades y por ello es necesaria una labor formativa por parte de las sociedades científicas. La Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS) lleva

largo tiempo volcándose en la formación de los profesionales de AP en el campo de la DM.

Dadas las características de este grupo, es precisamente en AP donde podemos realizar un mejor manejo al inicio del tratamiento. En AP podemos llevar a cabo un seguimiento más cercano del paciente, citándolo con regularidad para así poder acompañarlo en el escalonamiento de las dosis si fuese preciso, promover la educación en hábitos saludables, resolver dudas sobre el tratamiento y, con ello, promover el empoderamiento del paciente.

Por este motivo, desde la destreza adquirida en el ejercicio de la práctica clínica (siempre respaldada por evidencia científica), vamos a intentar explicar de una forma totalmente práctica cómo puede ser el manejo de este grupo terapéutico en el paciente con DM2 que acude a las consultas de AP.

Intentaremos enumerar diferentes situaciones que se pueden dar con los arGLP-1, plantear dudas, dar consejos y posibles soluciones resolutivas con el objetivo de adquirir habilidades que nos ayuden a un mejor manejo de este grupo de medicamentos.

EL DISPOSITIVO Y ADMINISTRACIÓN

Hay dispositivos que llevan incorporada la aguja y no es preciso colocarla y otros nos proporcionan las agujas en el envase junto con el dispositivo y tan solo hay que colocarlas; en cuanto a los que no vengán acompañados de agujas, las utilizables son las mismas que usamos con las plumas de insulina.

El manejo es similar al de las plumas de insulina. Es fundamental que cada aguja utilizada se deseche (esto significa que una aguja solo sirve para un pinchazo); los dispositivos que llevan incorporada la aguja también deben desecharse. Probablemente el tamaño de la aguja más adecuado sea el de

4 mm, porque buscamos una administración subcutánea y este modelo nos ayuda a no profundizar hasta el músculo.

Antes de la aplicación conviene comprobar que la solución del dispositivo es transparente; si no, se debe desechar en su totalidad.

Si el dispositivo es una pluma, como también hacemos con las insulinas, conviene purgarla antes de utilizarla (una simple gotita es suficiente); con ello evitaremos burbujas de aire y también nos servirá para comprobar que la pluma no está defectuosa. En los dispositivos que lleven la aguja incorporada se suele observar esa gotita.

El almacenamiento de la pluma o dispositivo también es importante. Antes del primer uso: se debe conservar en nevera (2 a 8 °C). Después del primer uso: puede mantenerse a temperatura ambiente siempre y cuando esta no sea superior a 30 °C, por lo que en épocas más calurosas quizás sea necesario guardarla en el frigorífico. En caso de viaje, para no exponer el dispositivo a altas temperaturas podríamos utilizar algún medio de enfriamiento, como una nevera portátil. No se debe congelar, por lo que no se debe utilizar si se ha congelado. Cuando no se use, no debe exponerse a la luz.

A la hora de la administración es aconsejable que mantengamos el dispositivo aplicado sobre la piel 5-6 segundos para asegurar la correcta administración; además, algunos dispositivos realizan un sonido audible (tipo clic).

La inyección se administra 1 vez/día (liraglutida y lixisenatida), 2 veces/día (exenatida) y también disponemos de presentaciones semanales (exenatida, dulaglutida y semaglutida).

En los dispositivos de administración semanal aconsejamos al paciente que elija un día de la semana para la administración del medicamento. Si el paciente tuviera un olvido, en el caso de la dulaglutida tiene de margen hasta tres días para mantener la misma pauta; si se administrase la siguiente dosis más allá de los cuatro días, el paciente debería cambiar el calendario de la pauta. En cuanto al tratamiento con semaglutida, si el paciente se olvida una dosis, debe tomarla dentro de los cinco días posteriores al día de la dosis olvidada; más allá de los cinco días, debe saltarse esa dosis olvidada y la siguiente dosis se debe administrar de forma habitual en el día programado de la toma.

MANEJO CLÍNICO

Un tema clave para todos los profesionales de la salud es la seguridad, y este grupo de fármacos nos aporta gran tranquilidad.

El período más crítico puede ser el inicio del tratamiento; las reticencias del paciente a la medicación inyectable son comprensibles, pero si le explicamos los beneficios que este grupo le aportará a medio y largo plazo ayudaremos a tolerar las posibles incomodidades iniciales.

Este grupo presenta un riesgo mínimo de hipoglucemias, aunque cuando los arGLP-1 se combinan con insulina o sulfonilureas se observa un mayor riesgo de hipoglucemia, por lo que el ajuste de la dosis de estos fármacos debe llevarse a cabo de forma adecuada al utilizar estas combinaciones¹. Un aspecto positivo que cabe destacar es que, en el caso de combinar arGLP-1 con insulinas, nos permite la reducción del 20 % de la dosis de insulina, como sucedió en los pacientes del estudio SUSTAIN 8².

En todos los pacientes con DM2 debemos evaluar la función renal, porque nos va a condicionar el uso de determinados fármacos. **En este sentido los arGLP-1 nos proporcionan bastante tranquilidad**³. Mientras que la exenatida y la lixisenatida están contraindicadas en la insuficiencia renal grave, la dulaglutida, la liraglutida y la semaglutida se pueden utilizar hasta con filtrados glomerulares muy bajos (hasta 15 ml/min/1,73 m²).

Es posible observar al principio ciertas molestias digestivas, pero son dependientes de la dosis y transitorias⁴. El sanitario debe desempeñar un papel fundamental al informar adecuadamente al paciente de estos efectos y de los futuros beneficios si mantiene la adherencia al tratamiento⁵.

Si se presentan estas molestias digestivas, si es preciso el escalonamiento de las dosis, en nuestra experiencia clínica es posible alargar el período de transición desde la dosis de inicio hasta la dosis de mantenimiento e incrementar paulatinamente la dosis del fármaco hasta alcanzar la adecuada para cada paciente⁶.

El momento recomendado para administrar la mayor parte de los arGLP-1 de uso diario es 60 minutos antes de la comida principal, salvo en el caso de la liraglutida, que puede administrarse a cualquier hora del día, independientemente de las comidas. En cuanto a las presentaciones semanales, se pueden administrar a cualquier hora del día con o sin alimentos; el momento del día en el que se administran también influye en las indeseables molestias digestivas, por lo que ayudara mucho que se administrasen en un momento cercano a una ingesta ligera, y mejor si es con un bajo aporte de grasas⁷.

El uso de antieméticos junto con los aGLP-1 también puede ayudar a superar estas molestias. No se ha demostrado que los protectores gástricos tipo omeprazol ayuden a atenuar estas molestias⁸.

Otros posibles efectos secundarios (afortunadamente muy poco frecuentes) pueden ser las reacciones locales tras la inyección. Ante esto conviene interrogar al paciente si rota con frecuencia las áreas donde aplica la medicación y si hace el cambio de aguja en cada administración; además, no es preciso limpiar la piel de la zona donde se realiza la inyección, pero esta piel no debe estar sucia.

Las agencias regulatorias internacionales advierten sobre el riesgo de pancreatitis en todos los fármacos que actúan en las incretinas (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y arGLP-1). Se recomienda no iniciar estas terapias en pacientes con antecedentes de pancreatitis y, en pacientes en tratamiento con estos fármacos que presenten dolor abdominal, se debe descartar pancreatitis.

Aunque generalmente se usan en combinación, pueden utilizarse en monoterapia cuando el paciente presente intolerancia o contraindicación a la metformina.

Son combinables con prácticamente todos los otros grupos de antidiabéticos orales e inyectables: metformina, sulfonilureas, glitazonas, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), insulina, etc., salvo con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, porque ambos actúan en el eje de las incretinas. En caso de combinarlos con sulfonilureas e insulinas, convendría considerar reducir la dosis por el riesgo de hipoglucemias⁹.

En cuanto a la eficacia en el control glucémico, la semaglutida semanal fue superior a la canagliflozina diaria (300 mg) en la reducción de la hemoglobina glucosilada y el peso corporal en pacientes con DM2 no controlada con la terapia de metformina¹⁰. Estos resultados podrían guiar las opciones de intensificación del tratamiento. La semaglutida oral fue superior al placebo en la reducción de la hemoglobina glucosilada y el peso corporal cuando se agregó a la insulina con o sin metformina en pacientes con DM2¹¹.

Se ha demostrado que añadir un arGLP-1 a la insulina basal es tan eficaz como añadir insulina prandial¹². La combinación de arGLP-1 con insulina presenta múltiples ventajas: ayuda a reducir las dosis de insulina, disminuye el riesgo de hipoglucemias, contrarresta la subida de peso secundaria a la dosis de insulina y simplifica su administración mejorando la adherencia, además de los beneficios metabólicos, cardiovasculares y renales demostrados en varios ensayos clínicos aleatorizados¹³. **Las guías de práctica clínica están señalando a los arGLP-1 como primera opción inyectable antes incluso que la insulina¹⁴.**

Combatir la obesidad es un determinante muy relevante en la toma de decisiones terapéuticas¹⁵. Los arGLP-1 están especialmente indicados en pacientes con obesidad, dada la gran eficacia obtenida con este grupo en la reducción ponderal¹⁶. De hecho, en las últimas guías de práctica clínica la obesidad va a determinar que nos decantemos por ciertos grupos terapéuticos, y **en el paciente con obesidad los arGLP-1 están posicionados en primera línea¹⁴**. En el caso de estos pacientes con obesidad la terapia combinada de arGLP-1 con iSGLT-2 es una opción que aporta reducciones significativas de peso a través de dos mecanismos diferentes pero totalmente compatibles. Otra opción con muy buenos resultados es la combinación de arGLP-1 con insulina. Cuando con la adición de arGLP-1 podemos reducir las dosis de insulina, solapamos dos efectos beneficiosos sobre el peso de este paciente: por una parte, la reducción de peso intrínseca al arGLP-1 y, por otra parte, como el efecto sobre el aumento de peso de la insulina es dependiente de la dosis, al reducir las unidades de insulina inyectada disminuimos el efecto pernicioso sobre el peso¹².

El paciente con enfermedad cardiovascular debe ser tratado con una molécula que aporte seguridad o que incluso mejore su pronóstico cardiovascular. En este sentido, LEADER¹⁷, SUSTAIN¹⁸ y REWIND¹⁹ son algunos de los ensayos clínicos aleatorizados realizados con moléculas de este grupo que han demostrado beneficio cardiovascular. Estos datos han sido tan contundentes que **las guías de práctica clínica están posicionando a los arGLP-1 como una de las primeras opciones en los pacientes con enfermedad cardiovascular (CV) o alto riesgo CV¹⁴**.

En el último algoritmo de la American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD), los arGLP-1 desempeñan un papel clave en muchos tramos del árbol de decisiones: **en el paciente con obesidad, en el paciente con antecedentes cardiovasculares, en el paciente con insuficiencia renal y en el paciente con riesgo de hipoglucemias¹⁴**.

En una patología crónica como la DM2 la satisfacción y la adherencia de los pacientes son fundamentales a la hora de elegir un tratamiento. En el caso de los arGLP-1, varios estudios indican que producir una pérdida de peso inicial aumenta la motivación de los pacientes y refuerza el cumplimiento de las modificaciones en los estilos de vida a largo plazo²⁰. Recientes ensayos demuestran que esta pérdida ponderal permanece estable y es determinante en las intervenciones de pérdida de peso, y se podrían considerar los arGLP-1 para apoyar la pérdida de peso²¹. Recientes estudios de vida real detectan altos grados de satisfacción entre los pacientes tratados con arGLP-1 y con sus dispositivos²².

Cabe recordar que están indicados en la DM2, pero no en la DM tipo 1. La mayor parte no se ha estudiado en pacientes pediátricos, embarazadas o lactantes, y se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos durante el tratamiento. Tan solo la liraglutida está indicada en niños y adolescentes a partir de los 10 años de edad.

Actualmente, en todo el territorio español es preciso realizar un visado para que sean financiados por los sistemas públicos de salud. El único requerimiento que hay que precisar en el visado es que el paciente padece DM2 y que presenta un índice de masa corporal superior a 30 kg/m². Solo se financian en monoterapia si se indica que el paciente es intolerante a la metformina.

A continuación, enumeramos las ventajas de este grupo terapéutico.

LAS GRANDES VENTAJAS DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1

- Las presentaciones semanales facilitan la posología y la adherencia.
- La liraglutida, la dulaglutida y la semaglutida han demostrado reducir el riesgo cardiovascular.
- Los algoritmos de las guías (por ejemplo, ADA/EASD, redGDPS, etc.) los colocan en una posición ventajosa.
- Reducen el peso.

- Reducen la presión arterial.
- Reducen el colesterol y los triglicéridos.
- Podemos combinarlos con otros grupos terapéuticos: metformina, iSGLT-2, glitazonas, etc.
- Combinándolos con insulina pueden mejorar la glucemia ahorrando pinchazos, dosis y complicaciones de la insulina.
- Podemos usarlos con filtrados glomerulares bajos.
- Mínimo riesgo de hipoglucemias.

Los sanitarios que tratamos a pacientes con DM2 nos encontramos con frecuencia escenarios o situaciones clínicas que se repiten; si basándonos en la evidencia científica actual podemos usar los algoritmos y las guías de práctica clínica, estos nos pueden servir de orientación en nuestra práctica clínica diaria.

PUNTOS CLAVE

- Especialmente recomendados en pacientes con DM2:
 - Con riesgo de hipoglucemias: paciente frágil.
 - Con sobrepeso y obesidad.
 - Con eventos cardiovasculares o alto riesgo CV.
 - Con la función renal deteriorada.
 - Insulinizados que no desean/no pueden recibir múltiples dosis de insulina.
- Nos ayudan a bajar la presión arterial, el colesterol y los triglicéridos.
- Se puede sacar el máximo provecho de las combinaciones con otros fármacos: cabe destacar la combinación con insulinas y con iSGLT-2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zinman B, Aroda VR; Buse JB, Cariou B, Harris SB, Hoff ST, et al.; PIONEER 8 Investigators. Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: the pioneer 8 trial. *Diabetes Care* 2019. [Epub ahead of print.]
2. Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, Le Roux CW, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019. [Epub ahead of print.]
3. Tsai SF, Chen CH. Management of diabetes mellitus in normal renal function, renal dysfunction and renal transplant recipients, focusing on glucagon-like peptide-1 agonist: a review based upon current evidence. *Int J Mol Sci* 2019;20.
4. Sikirica MV, Martin AA. Reasons for discontinuation of GLP1 receptor agonists: data from a real-world cross-sectional survey of physicians and their patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017;10:403-12.
5. Rayner CK, Jones KL. Gut feelings about diabetes and GLP1 receptor agonists: lessons to be learnt from studies in functional gastrointestinal disorders. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:309-12.
6. Shiomi M, Takada T. Clinical factors associated with the occurrence of nausea and vomiting in type 2 diabetes patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *J Diabetes Investig* 2019;10:408-17.
7. Bettge K, Kahle M. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:336-47.

8. Bækdal TA, Breitschaft A. A randomized study investigating the effect of omeprazole on the pharmacokinetics of oral semaglutide. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14:869-77.
9. Petroni ML, Montesi. Combination of GLP1 receptor agonists and behavioural treatment in type 2 diabetes elicits synergistic effects on body weight: a retrospective cohort study. *Endocrinol Diabetes Metab* 2019;2:e00082.
10. Scheen AJ. Combination therapy with SGLT2 inhibitor and GLP1 receptor agonist in type 2 diabetes. *Rev Med Suisse* 2019;15:1436-41.
11. Brown RE, Abitbol A. Patient reported outcomes following initiation of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes in a specialist endocrinology practice of the lmc diabetes registry: the PROGRESS-Diabetes study. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;156:107820.
12. Singh S, Wright Jr E, Kwan AY, Thompson JC, Syed IA, Korol EE, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:228-38.
13. Abd El Aziz MS, Kahle M. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:216-27.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1).
15. Gant CM, Mensink I. Body weight course in the DIAbetes and LiFestyle Cohort Twente (DIALECT-1)—A 20-year observational study. *PLoS One* 2019;14:e0218400.
16. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018;391:541-51.
17. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
18. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
19. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:131-8.
20. Giorgino F, Penfornis A. Adherence to antihyperglycemic medications and glucagon-like peptide 1-receptor agonists in type 2 diabetes: clinical consequences and strategies for improvement. *Patient Prefer Adherence* 2018;12:707-19.
21. Thieu VT, Robinson S. Patient preferences for glucagon-like peptide 1 receptor-agonist treatment attributes. *Patient Prefer Adherence* 2019;13:561-76.
22. Hamersky CM, Fridman M. Injectable antihyperglycemics: a systematic review and critical analysis of the literature on adherence, persistence, and health outcomes. *Diabetes Ther* 2019;10:865-90.