

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LIRAGLUTIDA**

Volumen 13/ Nº 1 /Febrero de 2012

E-mail: [cimecord@fcq.unc.edu.ar](mailto:cimecord@fcq.unc.edu.ar)**Resumen**

- La liraglutida es un antidiabético del grupo de los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Se ha autorizado para el tratamiento de diabetes mellitus tipo II, en combinación con metformina y/o una sulfonilurea, o con metformina y una tiazolidindiona.
- Su eficacia para reducir los niveles de hemoglobina glicosilada plasmática (HbA1C) en terapias dobles o triples, es comparable a glimepirida y ligeramente superior a insulina glargina y exenatida, aunque con escasa relevancia clínica.
- No se recomienda como tratamiento de primera elección, las guías de práctica clínica la sitúan como fármaco de segunda o tercera elección, en algunas situaciones muy concretas.
- Podría aportar una ventaja en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II, por su efecto sobre la reducción del peso corporal, en los casos específicos de pacientes con sobrepeso (IMC $\geq$ 35 kg/m<sup>2</sup>). En este aspecto, no aporta ningún beneficio adicional en comparación con exenatida.
- No existen actualmente estudios clínicos que aporten evidencia concluyente sobre la reducción del riesgo cardiovascular en los pacientes tratados con liraglutida. Estos estudios están en marcha y se esperan resultados para el 2016.
- Existe incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo, especialmente en lo referente al riesgo de neoplasias malignas y pancreatitis.

**Introducción**

Actualmente se sabe que la ingesta de nutrientes desencadena la liberación de hormonas intestinales conocidas como incretinas, que tienen una importante función en el aumento de la secreción postprandial de insulina. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la glucemia. Las dos incretinas principales son el GLP-1 y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP).

Los niveles de GLP-1 y GIP se incrementan rápidamente tras la ingesta, y son inactivados en cuestión de minutos por la acción de la enzima proteolítica dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4). El conocimiento de este hecho llevó a investigar por un lado, sustancias que simularan la acción del GLP-1 y, por otro, sustancias que inhibieran a la enzima degradadora para prevenir la rápida inactivación. Estos dos enfoques dieron lugar a dos grupos de fármacos: análogos del receptor GLP-1 e inhibidores de la enzima DPP-4 (Ver tabla 1)<sup>1</sup>

**Tabla 1.** Inhibidores de la enzima DPP-4 y Análogos del receptor GLP-1

Grupo Farmacológico	Fármacos del Grupo	Mecanismo de Acción	Vía de administración
Inhibidores de la enzima DPP-4	Sitagliptina	Inhiben la acción de la enzima DPP-4, aumentando y prolongando la acción del GLP-1 endógeno, actuando sobre los niveles de insulina y glucagón de forma indirecta	Oral
	Vildagliptina		
	Saxagliptina		
Análogos del GLP-1	Exenatida	Se unen y activan los receptores GLP-1, estimulan la secreción de insulina e inhiben la secreción de glucagón en forma directa.	Subcutánea
	Liraglutida		

**Mecanismo de acción**

La liraglutida es un antidiabético que pertenece al grupo farmacológico de análogos del GLP-1. Al igual que el GLP-1 endógeno, liraglutida es de naturaleza peptídica, pero mucho más resistente a la degradación de la DPP-4, al llevar distintos aminoácidos en la posición N-terminal, donde actúa esta enzima.

En caso de hiperglucemia, liraglutida estimula la producción de insulina en la célula beta-pancreática y reduce la de glucagón por las células alfa, disminuyendo así los niveles de glucosa. Cuando se alcanza la euglucemia, se disminuye la producción de insulina, sin afectarse la de glucagón, por lo que no suele dar lugar a hipoglucemia.

El mecanismo hipoglucemiante también implica un retraso leve en el vaciamiento gástrico. Liraglutida reduce el peso corporal y la masa grasa corporal mediante mecanismos que implican una reducción del apetito y de la ingesta calórica.<sup>1-3</sup>

### **Indicaciones aprobadas**

Según la aprobación de la EMA (European Medicines Agency), liraglutida está indicada en el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo II en combinación con:

- Metformina o una sulfonilurea, en pacientes con un control glucémico insuficiente a pesar de haber recibido la dosis máxima tolerada de metformina o sulfonilurea en monoterapia.
- Metformina y una sulfonilurea, o bien metformina y una tiazolidindiona, en pacientes con un control glucémico insuficiente a pesar de la terapia doble.<sup>3</sup>

### **Farmacocinética, Posología y Forma de Administración**

Liraglutida se administra por vía subcutánea, presentando una absorción lenta (C<sub>max</sub> 8-12 hs) y un tiempo de vida media prolongado (13 hs), que permiten una aplicación diaria. Esto constituye una diferencia con exenatida, que debe aplicarse dos veces al día, 60 minutos antes de las comidas.

Respecto a la dosis, se inicia con 0,6 mg/día y en función de la respuesta clínica puede aumentarse a 1,2 mg/día y a 1,8 mg/día, dejando transcurrir al menos una semana para cada incremento.<sup>2,3</sup> La guía NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) recomienda no utilizar dosis de 1,8 mg. Además menciona que el tratamiento con dosis de 1,2 mg sólo debe continuarse cuando se obtenga una respuesta metabólica favorable a los 6 meses: en terapia doble, reducción de al menos 1% de HbA1C; y en terapia triple, además de lo anterior, pérdida de peso de al menos 3%.<sup>4</sup>

### **Eficacia clínica**

La investigación clínica sobre liraglutida se desarrolló mediante el programa LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) que comprendió una serie de seis ensayos clínicos en fase III. Los estudios tuvieron una duración de 26 semanas, exceptuando uno de 52 semanas que evaluó liraglutida en monoterapia.

Excepto el ensayo LEAD-4 (frente a placebo), todos los ensayos clínicos fueron de no inferioridad. Es decir se analizó la eficacia de liraglutida frente a comparadores activos (margen preestablecido 0,4 %); y una vez demostrada ésta, se valoró la superioridad realizando el análisis de los resultados por ITT (Intention-to-treat).

La variable principal estudiada en los ensayos fue la reducción de la HbA1C, una variable subrogada. Ningún estudio incluyó variables de morbi-mortalidad.

Formando parte de terapias dobles o triples, liraglutida ha mostrado eficacia para reducir los niveles plasmáticos de HbA1C comparable a glimepirida, superior a rosiglitazona y a sitagliptina y superior aunque con escasa relevancia clínica frente a insulina glargina y exenatida.

Entre las variables secundarias de eficacia se evaluó el cambio en el peso corporal de los pacientes con diabetes tipo II. En los pacientes tratados con liraglutida se produce una reducción del peso corporal, de entre 2 y 3 kg dependiendo del ensayo, principalmente al inicio del tratamiento, siendo mayor en los pacientes con elevado índice de masa corporal (IMC) y menos marcada en los que presentaban un IMC <25 Kg/m<sup>2</sup>; dicha pérdida de peso fue similar a exenatida pero significativamente superior a otros antidiabéticos.<sup>1, 5-7</sup>

Los estudios comparativos realizados con liraglutida presentan importantes limitaciones que podrían afectar la validez de sus resultados, se destacan las siguientes:

- los ensayos clínicos fueron de corta duración.
- los ensayos no investigaron variables de morbi-mortalidad, por tanto no se ha demostrado que liraglutida reduzca las complicaciones de la diabetes, ni la mortalidad.<sup>6-9</sup>

En contraste, es preciso recordar que está demostrado que la metformina reduce las complicaciones de la diabetes y la mortalidad, y las sulfonilureas y la insulina reducen las complicaciones microvasculares.

Otros fármacos que actúan sobre el GLP-1 como sitagliptina, vildagliptina y exenatida, tampoco evaluaron variables de morbi-mortalidad en los ensayos clínicos.<sup>9</sup>

La FDA (U.S. Food and Drug Administration) ha solicitado a los laboratorios fabricantes, la realización de estudios clínicos a largo plazo, para evaluar el efecto de liraglutida y la aparición de eventos cardiovasculares. Los resultados del estudio LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results - A Long Term Evaluation) se esperan para el año 2016.<sup>10</sup>

### **Lugar en la terapéutica**

Actualmente, se recomienda iniciar el tratamiento de la diabetes tipo II, con modificaciones del estilo de vida y si es necesario añadir un tratamiento farmacológico. Para comenzar el tratamiento, el fármaco de elección es la metformina. Las sulfonilureas también son fármacos de primera línea, utilizados cuando existen contraindicaciones o intolerancia a la metformina.

Cuando la monoterapia resulta insuficiente, se recurre a la asociación de metformina-sulfonilurea, la asociación de antihipertensivos orales con mayor experiencia de uso. Sin embargo existe un porcentaje de pacientes que presentan intolerancia o contraindicaciones a alguno de ellos, y requerirán a largo plazo ascender en la escala terapéutica.

Se presentan entonces varias opciones de tratamiento como asociar una tiazolidindiona o "glitazona", asociar la terapia oral con insulina, o asociar la terapia oral con fármacos que actúan sobre las incretinas (análogos del receptor GLP-1 o inhibidores de la enzima DPP-4).<sup>1</sup>

Las guías de práctica clínica sitúan a los fármacos que actúan sobre las incretinas como segundo o tercer escalón en algunas situaciones muy concretas.<sup>1,4</sup>

Liraglutida podría aportar una ventaja por el efecto que tiene sobre la reducción del peso corporal en los casos específicos de pacientes con sobrepeso ( $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) en los que se decide no utilizar insulina. Sin embargo, si se compara con exenatida en este aspecto, no aporta ningún beneficio. La diferencia con exenatida es la dosis única, independiente de las comidas.<sup>5-7,11</sup>

### Aspectos relacionados a la seguridad

Los efectos adversos más frecuentes fueron alteraciones gastrointestinales, principalmente náuseas, vómitos y diarrea (10-40%) y en menor proporción estreñimiento, dolor abdominal y dispepsia (3-6%). Estos efectos adversos fueron de intensidad leve-moderada, dosis dependientes y sobre todo al inicio del tratamiento. Otros efectos adversos ocurridos con liraglutida fueron dolor de cabeza (9,1%), mareos (5,8%), dolor de espalda (5%) e hipertensión (3%).

La incidencia de hipoglucemias fue relativamente baja, sin embargo liraglutida combinada con una sulfonilurea puede presentar un riesgo mayor.<sup>2,5-7</sup>

En los ensayos clínicos, la tasa de abandonos debido a los efectos adversos fue mayor con liraglutida que con cualquiera de los comparadores, exceptuando exenatida. La incidencia de efectos adversos graves fue menor con liraglutida que con los comparadores, pero mayor que con exenatida.<sup>5-7</sup> Durante los estudios pivotaes, se informaron 4 casos fatales en el grupo de liraglutida: carcinoma de células renales; cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular; gastroenteritis; pancreatitis aguda, pancreatitis crónica y coledocistitis. En el grupo comparador ocurrieron 2 casos fatales de infarto agudo de miocardio y un caso de accidente de tránsito.<sup>12,13</sup>

El plan de riesgos de la EMA y de la FDA, recomienda realizar un seguimiento de liraglutida y ampliar la investigación sobre su seguridad a largo plazo, especialmente en relación al riesgo cardiovascular, neoplasias, pancreatitis y alteraciones tiroideas entre otros.<sup>5-7</sup>

- **Riesgo cardiovascular**

En los estudios clínicos, liraglutida no se ha asociado a problemas cardiovasculares destacables. No obstante, este hecho debe interpretarse con precaución, dada la limitada información sobre su seguridad a largo plazo.<sup>7,14</sup>

- **Neoplasias**

Las neoplasias malignas tienen un período bastante largo de latencia, siendo difícil detectar este tipo de eventos adversos en estudios clínicos, sobre todo si estos tienen un período máximo de seguimiento de 2 años, como es el caso de liraglutida.

Aun así, el análisis de los estudios pivotaes mostró que la incidencia de neoplasias malignas fue mayor en grupo de liraglutida, siendo el carcinoma papilar tiroideo y el cáncer de colon los que presentaron mayor número de casos. La causalidad no fue establecida.<sup>15</sup>

En los estudios clínicos de Buse 2009, Pratley 2010-2011 y Astrup 2011, se reportaron casos de carcinoma pancreático, cáncer de colon, adenocarcinoma intestinal, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma de epiglotis, cáncer de mama y cáncer de próstata, en el grupo de liraglutida. Se informó un caso de carcinoma renal en el grupo control (sitagliptina). Al igual que en los estudios pivotaes, el número de casos informados fue superior en el grupo de liraglutida, aún cuando se compara con exenatida o sitagliptina, otros fármacos que también actúan sobre el GLP-1 y sobre los que hace tiempo existe cierta preocupación en relación al riesgo de pancreatitis, cáncer pancreático y cáncer de tiroides.<sup>16-18</sup>

Previo a la incorporación de liraglutida en el mercado, el estudio de Elashoff 2011 analizó los reportes de eventos adversos recibidos al Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Estados Unidos entre 2004-2009, comparando los porcentajes de cáncer pancreático y de cáncer de tiroides para exenatida y sitagliptina, utilizando rosiglitazona como comparador. Como resultado, se observó que el porcentaje de cáncer de tiroides fue aproximadamente 5 veces mayor con exenatida, sin incrementos significativos con sitagliptina, y que el porcentaje de cáncer pancreático fue aproximadamente 3 veces mayor tanto para exenatida como para sitagliptina.<sup>19</sup>

Respecto al riesgo de cáncer tiroideo con el uso de liraglutida, se observó además que la exposición en ratas y ratones de ambos sexos, produce tumores de células C de tiroides, dependientes de la dosis y duración del tratamiento. Por tal motivo, la FDA emitió varias acciones:

- En junio de 2011 emitió una advertencia dirigida a profesionales de la salud.
- Recomendó que aquellos pacientes con nódulos tiroideos detectados de forma incidental o con valores elevados de calcitonina, sean remitidos a un endocrinólogo para una evaluación adicional.
- Exigió al fabricante que realice más estudios en animales y que ponga en marcha un registro de cáncer para vigilar la incidencia anual de cáncer medular de tiroides en los próximos 15 años.<sup>20</sup>

- **Pancreatitis**

El uso de análogos de GLP-1 se ha asociado con un riesgo aumentado de pancreatitis.<sup>3</sup> Se han informado casos post-comercialización de pancreatitis aguda, en algunos casos hemorrágica y necrotizante, con el uso de exenatida y sitagliptina. Por tal motivo la FDA emitió dos alertas de seguridad.<sup>15</sup>

Según un análisis de los reportes de eventos adversos recibidos en la FDA, entre 2004 y 2009, la tasa de notificación de pancreatitis comparada con otros tratamientos, fue seis veces más alta con sitagliptina y 10 veces más alta con exenatida.<sup>19</sup>

Respecto a la liraglutida, los estudios pre-comercialización mostraron mayor número de casos de pancreatitis que sus comparadores.<sup>15</sup> Además, en el análisis realizado por el "Institute for Safe Medication Practices" de Estados Unidos, sobre los reportes de eventos adversos del AERS (Adverse Event Reporting System) del tercer cuatrimestre de 2010, se informaron 70 casos de pancreatitis crónica con liraglutida, siendo esto solo sobrepasado por exenatida. Otro fármaco del mismo grupo de los análogos del GLP-1, pero con mayor número de prescripciones.<sup>21</sup> Ver tabla 2

La FDA recomienda realizar un seguimiento de los pacientes tratados con liraglutida, para detectar signos y síntomas de pancreatitis, especialmente al comienzo del tratamiento y luego de un incremento de la dosis.<sup>20</sup>

**Tabla 2.** Pancreatitis y fármacos que actúan sobre el GLP-1 (3º cuatrimestre 2010)

Fármaco	Casos informados de pancreatitis	Nº de prescripciones dispensadas
<b>Análogos del GLP-1 inyectables</b>		
Exenatida	78	449.000
Liraglutida	70	192.000
<b>Inhibidores de la DPP-4 orales</b>		
Sitagliptina	18	1.664.000
Saxagliptina	14	203.000

- **Efectos adversos tiroideos**

Los acontecimientos adversos tiroideos más frecuentes fueron neoplasias tiroideas (0,5%), aumento de calcitonina en sangre (1%) y bocio (0,8%). En los estudios clínicos también se informaron casos de hipertiroidismo.<sup>3,17</sup>

- **Inmunogenicidad**

Debido a las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, el 8,6 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos antiliraglutida tras el tratamiento. La formación de anticuerpos no se asoció con una reducción de la eficacia, siendo las infecciones el efecto adverso más frecuente, influenza (7,4%), infecciones urinarias (6%), sinusitis (5,6%) y nasofaringitis (5,2%).<sup>2,3</sup>

- **Insuficiencia renal**

La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal moderada es muy limitada y no se disponen datos sobre el uso de liraglutida en pacientes con insuficiencia renal grave. Existen reportes de casos post-comercialización de insuficiencia renal aguda y agravamiento de la insuficiencia renal crónica, que en algunos casos requirieron hemodiálisis. Algunos de estos eventos se informaron en pacientes sin antecedentes de enfermedad renal subyacente. Actualmente no se puede recomendar el uso de liraglutida en pacientes con disfunción renal moderada y grave.<sup>3,15</sup>

## Conclusiones

La liraglutida no se recomienda como tratamiento de primera elección, aunque en combinación con otros antidiabéticos, podría aportar una ventaja en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II, por su efecto sobre la reducción del peso corporal (2-3kg), en los casos específicos de pacientes con sobrepeso (IMC≥35 kg/m<sup>2</sup>). Sin embargo, en este aspecto no aporta ningún beneficio adicional en comparación con exenatida. Actualmente, existe incertidumbre sobre su eficacia para reducir las complicaciones macrovasculares de la diabetes.

En cuanto a la seguridad, existe cierta preocupación en relación al riesgo de pancreatitis y neoplasias malignas, no solo con liraglutida, sino también con exenatida y sitagliptina. Existe incertidumbre sobre la seguridad de estos fármacos a largo plazo, especialmente teniendo en cuenta que los antidiabéticos son fármacos que se administran por períodos prolongados.

## Bibliografía

1. SESCAM Servicio de Salud de Castilla- La Mancha. Nuevos Fármacos para la diabetes mellitus tipo II basados en incretinas. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla- La Mancha. Vol XII Nº4 Año 2011 Disponible en: [http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacologia/usoRacional/documentos/fich\\_descarga\\_XII\\_04\\_NFPDM\\_T2\\_BI.pdf](http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacologia/usoRacional/documentos/fich_descarga_XII_04_NFPDM_T2_BI.pdf)
2. Clinical Pharmacology [en línea] Gold Standard Multimedia. (Acceso restringido). Acceso: 28/11/11. Disponible en <http://www.clinicalpharmacology.com>
3. EMA. Agencia Europea del Medicamento. Victoza. EPAR Resumen de las características del producto (on-line) Acceso: 22/11/11 Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home\\_Page.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp)
4. NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus - Final appraisal determination. September 2010. Disponible en: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
5. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. CEVIME. Informe de Evaluación de Liraglutida (on-line) Acceso: 28/11/11 Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.net>
6. Servicio Navarro de Salud. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. Ficha de Evaluación terapéutica. Liraglutida Δ (Victoza ®) en diabetes mellitus tipo 2 (on-line) Acceso: 28/11/11 Disponible en: <http://www.navarra.es>
7. Gencat. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Liraglutida (on-line) Acceso: 28/11/11 Disponible en: [http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/informe\\_liraglutida.pdf](http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/informe_liraglutida.pdf)
8. Shyangdan D, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Análogos del péptido de tipo glucagón para la diabetes mellitus tipo 2. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 10. Art. No.: CD006423. DOI: 10.1002/14651858.CD006423
9. Nuevos fármacos para la diabetes: entre la necesidad y el mercado. Butlletí Groc. Julio-Septiembre de 2010 Disponible en: <http://www.icf.uab.es/es/pdf/informacio/bg/bg233.10e.pdf>
10. Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results - A Long Term Evaluation (LEADER™) Acceso: 10/12/11 Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01179048>
11. Anónimo. Liraglutide. Diabète de type 2: en rester à l'exénatide semble plus prudent. La Revue Prescrire. Vol 30. Año 2010
12. EMA. Agencia Europea del Medicamento. Assessment report for Victoza. (on-line) Acceso: 28/11/11 Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
13. Garber, R. R. Henry, R. Ratner, P. Hale, C. T. Chang. Liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, provides sustained improvements in glycaemic control and weight for 2 years as monotherapy compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 2011; 13: 348–356
14. Escuela Andaluza de Salud Pública. Ficha Novedad terapéutica Nº3 año 2011 Liraglutida (on-line) Acceso: 28/11/11 Disponible en: <http://www.easp.es/web/documentos/FNT/00017047documento.pdf>
15. FDA. Food and Drug Administration. Label and Approval History. Victoza (on-line) Acceso\_ 28/11/11 Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory)
16. Buse J 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 (9683): 39-47
17. Pratley R, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. Int J Clin Pract. 2011 Apr;65(4):397-407.
18. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. Int J Obes (Lond). 2011 Aug 16. doi: 10.1038/ijo.2011.158.
19. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC (2011) Pancreatitis, Pancreatic and Thyroid Cancer with Glucagon-Like Peptide-1-Based Therapies. Gastroenterology. Acceso: 21/11/11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334333>
20. Victoza (liraglutide [rDNA origin]) Injection: REMS - Risk of Thyroid C-cell Tumors, Acute Pancreatitis (on-line) Acceso: 10/12/11 Disponible en: [Http://www.fda.gov](http://www.fda.gov)
21. Institute for Safe Medication Practices. QuarterWatch 2010. Quarter 3. Monitoring MedWatch Reports. New Signals for Liraglutide, Quetiapine and Varenicline (on-line) Acceso: 28/11/11. Disponible en: <http://www.ismp.org/quarterwatch/2010Q3.pdf>

**Redacción:** Farm. Mariana Caffaratti, Farm. Juan Pablo Real  
**Revisores externos:** Dra. María Luz Traversa, Mag. Martín Cañas

*El Boletín CIME-UNC es una publicación del Centro de Información de Medicamentos, destinado a profesionales sanitarios de la Provincia de Córdoba, que se publica on-line en <http://cime.fcq.unc.edu.ar> y en edición impresa en la Revista Tiempo Farmacéutico. Los artículos y notas publicados en Boletín CIME-UNC no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita. Los autores del Boletín CIME-UNC no necesariamente comparten las ideas o el contenido de los demás artículos publicados en la Revista Tiempo Farmacéutico, los que solo reflejan los criterios de sus autores.*