



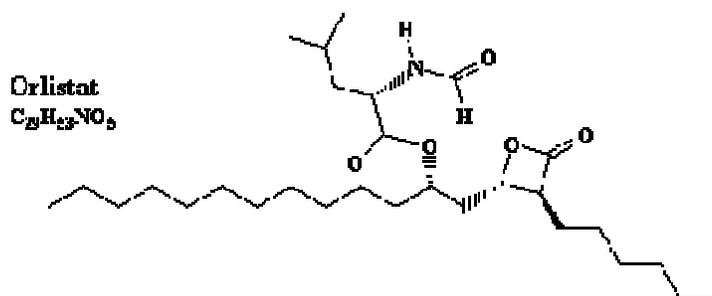
## Orlistat para el tratamiento de la obesidad: eventos adversos a nivel hepático

(Septiembre de 2009)

Caffaratti, M.; Lascano, V.; Mazzieri, M.R.

### Introducción

El *orlistat* es un fármaco indicado para el tratamiento de la obesidad, se utiliza asociado a una dieta hipocalórica moderada. Actúa como inhibidor de la lipasa gástrica y pancreática, limitando la absorción de la grasa ingerida con los alimentos.<sup>1</sup> Es una beta-lactona de origen sintético y se la conoce también con otros nombres como orlipastat o tetrahidrolipstatina. La OMS lo clasifica con el código ATC A08AB01. Según los resultados de un meta-análisis de 16 ensayos clínicos, se comprobó que, comparado con placebo, el tratamiento con este fármaco reduce el peso en 2,9 kg promedio.<sup>2</sup>



Para su utilización en adultos, el *orlistat* fue autorizado en Europa en 1998 y en EEUU en 1999. En este último país, la Administración Nacional de Medicamentos y Alimentos (FDA) extendió la autorización para ser usado también en adolescentes en el 2003 y, finalmente en el 2007 aprobó un producto de “venta libre” de *orlistat* en bajas dosis.<sup>1</sup>

En Argentina todos los medicamentos que contienen *orlistat* y que han sido aprobados por ANMAT (Administración de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) presentan la condición de “venta bajo receta”. Ver tabla 1.<sup>3</sup>

Tabla 1: Especialidades medicinales que contienen *orlistat* y aprobadas por ANMAT

Nombre comercial	Forma Farmacéutica	Laboratorio
Arceligasol ultra®	cápsulas	Edgardo Jorge Gezzi
Crisplus®	cápsulas	Elea

Delgacerol®	cápsulas	Finadiet
Fingras®	cápsulas	Phoenix
Frugal®	comprimidos	Bago
Ingestop®	cápsulas	Cinetic Laboratories
LE 1014®	cápsulas	Elisium
Lipafren®	cápsulas	Kilab
Liposol®	cápsulas	Biotenk
Nala®	cápsulas	Elea
Obedrex®	cápsulas	Beta
Oleofin®	cápsulas	Casasco
OR 06.11.21®	cápsulas	Baliarda
Orlistat®	cápsulas	Investi Farma
Orlistat Monte Verde®	cápsulas	Monte Verde
Orlistat Schafer®	cápsulas	Schafer
Orlistat Vannier®	cápsulas	Vannier
Orlistat Conifarma®	cápsulas	Conifarma
Xenical®	cápsulas	Roche
Xinplex®	capsulas	Craveri

## Farmacovigilancia

En agosto de 2009, la FDA anunció una nueva revisión de *orlistat* respecto a informes de eventos adversos a nivel hepático. Esto se debió a que entre 1999 y octubre de 2008, recibió 32 reportes de lesión hepática grave, incluyendo 6 casos de insuficiencia hepática, en pacientes tratados con el fármaco. De estos casos, 27 fueron hospitalizados. La mayoría de los eventos adversos descritos, fueron ictericia, debilidad y dolor abdominal. La FDA está revisando, además, otros casos sospechosos de lesión hepática presentados por los fabricantes en EEUU, aunque no precisó el número. A pesar de todos estos datos, hasta el momento no se ha establecido una asociación definitiva entre la lesión hepática y *orlistat*.<sup>4</sup>

En cuanto a la información provista por los fabricantes, los prospectos de *orlistat* incluyen, dentro de los efectos adversos, casos poco frecuentes de hepatitis (incluyendo casos graves), incremento de las transaminasas hepáticas y de la fosfatasa alcalina.<sup>1</sup>

La FDA aconseja a los pacientes que consulten con su médico si presentan síntomas que pueden asociarse con el uso de *orlistat* y el desarrollo de lesión hepática, particularmente, ictericia (coloración amarillenta de la piel, de las membranas mucosas o de los ojos), orina oscura, cansancio o fiebre. Otros síntomas pueden incluir dolor abdominal, náuseas, vómitos, prurito o falta de apetito. Además, insta a los profesionales de la salud y a los consumidores que reporten los eventos adversos por la utilización de *orlistat*.<sup>4</sup>

## Mecanismo de acción

El *orlistat* es un inhibidor potente y específico de las lipasas gástricas y pancreáticas, enzimas encargadas de la hidrólisis de los triglicéridos. Actúa en la luz del tubo digestivo, uniéndose a residuos de serina del sitio activo de la enzima, mediante una unión covalente reversible. Esta acción inhibitoria impide la formación de ácidos grasos y monoglicéridos. Debido a que los triglicéridos sin metabolizar no pueden ser absorbidos, la resultante disminución calórica de la ingesta puede ayudar a bajar de peso. El *orlistat* puede reducir la absorción en hasta un 30% de los lípidos contenidos en los alimentos, lo que supondría una reducción de la ingesta energética de 200-300 kilocalorías diarias. Además de actuar sobre los lípidos, el *orlistat* impide también la absorción de las vitaminas liposolubles A, D, E y K.<sup>1,5</sup>

### **Farmacocinética**<sup>1,5</sup>

**-Absorción:** el *orlistat* es administrado por vía oral y su absorción en el tracto gastrointestinal es mínima. Tras la administración oral de 360 mg, las concentraciones plasmáticas alcanzadas no son detectables (< 5 ng/mL). En animales se ha comprobado que la biodisponibilidad oral del *orlistat* es menor del 2%. Según las mediciones en la grasa fecal, el efecto de *orlistat* se produce a las 24-48 horas.

**-Distribución:** en estudios *in vitro*, la pequeña cantidad de *orlistat* absorbido circula en plasma unido a proteínas plasmáticas (99%), sobre todo a la albúmina y a las lipoproteínas. Cantidades mínimas pueden aparecer también en eritrocitos. Durante los estudios clínicos realizados no se informó sobre evidencia de acumulación del fármaco.

**-Metabolismo:** es posible que el *orlistat* se metabolice fundamentalmente en la pared intestinal. En estudios con pacientes obesos, se han aislado en sangre dos metabolitos principales: M1, obtenido por hidrólisis del anillo lactónico en posición 4; y M3, que se forma al eliminarse una N-formil leucina a partir de M1. Estos metabolitos representan el 42% de la concentración plasmática total y carecen de actividad farmacológica.

**-Eliminación:** el *orlistat* se elimina principalmente por heces (97%), con un 83% en forma inalterada. La fracción del fármaco absorbida se elimina por excreción renal (<2%) y por bilis. La semivida de eliminación es de 1-2 horas, y el tiempo necesario para su eliminación completa es de 3-5 días.

**-Farmacocinética en situaciones especiales:** no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal ni con insuficiencia hepática.

### **Indicaciones**<sup>1,5,6</sup>

- **Obesidad** (disminución del peso y mantenimiento del mismo). El *orlistat* está indicado en las siguientes circunstancias:
  - ✓ Tratamiento de la obesidad en pacientes con un IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> en conjunto con una dieta hipocalórica y ejercicios adecuados.
  - ✓ Tratamiento del sobrepeso en pacientes con un IMC entre 28-30 kg/m<sup>2</sup>, con factores de riesgo asociados a la obesidad, como diabetes mellitus tipo 2, dislipemias, hipertensión, etc.
  - ✓ Sólo podrá utilizarse si la pérdida de peso se acompaña de una mejoría del control de la glucemia o del perfil lipídico.
  - ✓ Sólo podrá ser prescrito para aquellos pacientes que no respondan adecuadamente a un régimen adecuado de pérdida de peso, con disminuciones de peso inferiores a 2.5 kg tras 4 semanas de dieta.

- ✓ El tratamiento deberá estar asociado a un programa terapéutico integral para la pérdida de peso, bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de la obesidad. Este programa deberá incluir cambios de los hábitos alimentarios e incrementos de la actividad física, debido a que el paciente podría recuperar el peso perdido al suspender el tratamiento.
- ✓ El tratamiento deberá suspenderse si el paciente no pierde al menos el 5 % de su peso corporal durante las primeras 12 semanas de tratamiento.
- ✓ El tratamiento a largo plazo no debe prolongarse más de 2 años.
- ✓ Debido a que *orlistat* reduce la absorción de las vitaminas liposolubles A, D, E, K y de los betacarotenos, se recomienda tomar diariamente complejos vitamínicos, conteniendo estas vitaminas, 2 horas antes o después de la toma del *orlistat*.

### **Posología**<sup>1,5</sup>

- *Adultos y adolescentes mayor o igual a 12 años*: la dosis de *orlistat* recomendada es de 120 mg por vía oral 3 veces al día, con cada comida principal que contenga grasas o 1 hora después de éstas. Dosis mayores a las recomendadas no incrementan la pérdida de peso. Se puede omitir una dosis si se omite esa comida o si la misma no contiene grasas.

Debido a que no se ha evaluado la seguridad del *orlistat* por períodos superiores a dos años, no se recomienda que el tratamiento dure más tiempo.

El tratamiento deberá suspenderse si el paciente no ha perdido más del 5% del peso a las 12 semanas.

- *Niños menores de 12 años*: no se ha evaluado la seguridad y eficacia del *orlistat* en estos pacientes.

#### **Dosis Máximas:**

-Adultos: 360 mg/día, vía oral.

-Ancianos: 360 mg/ día, vía oral.

-Adolescentes >=12 años: 360 mg/día, vía oral.

-Niños: la seguridad y la eficacia no han sido establecidas.

### **Contraindicaciones**<sup>1, 5,7</sup>

Las principales contraindicaciones asociadas al uso del *orlistat* son:

- Hipersensibilidad a cualquier componente del medicamento.
- Síndrome de Malabsorción Crónica: el *orlistat* disminuye la absorción de los lípidos y vitaminas liposolubles, por lo que en estos pacientes puede producir desnutrición, y aumentar los fenómenos de esteatorrea.
- Colestasis: disminuye las concentraciones postprandiales de colecistocinina, al reducir el número de ácidos grasos presentes en la luz intestinal. Aunque no se han comprobado disminuciones de la contractilidad de la vesícula biliar, no se pueden descartar. Debido a que el *orlistat* podría favorecer la formación de cálculos biliares, no se recomienda utilizarlo en pacientes con colestasis.
- Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa: debido a que podría ser utilizado de forma abusiva por pacientes con anorexia o bulimia nerviosa, este medicamento no debe utilizarse en tales pacientes.
- Lactancia: se recomienda no utilizarlo en mujeres en período de lactancia

## Precauciones<sup>1, 5,7</sup>

Las precauciones que deben tenerse en cuenta con el uso del *orlistat* son:

- Pacientes con nefropatía crónica subyacente: en algunos pacientes, podría ocurrir un aumento de la excreción de oxalatos en orina, por lo que podría empeorar la sintomatología de cálculos renales.
- Diabetes mellitus tipo 2: la disminución de peso en pacientes obesos con diabetes no insulino-dependiente fue menor que en pacientes obesos sin diabetes. Por otra parte, al producirse una pérdida de peso, los pacientes diabéticos pueden ver disminuida su resistencia a la acción de la insulina, por lo que podría ser necesario reajustar la posología de antidiabéticos.
- Hipotiroidismo: raramente se pueden producir casos de hipotiroidismo y/o alteraciones en su control. El mecanismo puede deberse a una disminución en la absorción de sales de yodo y/o de levotiroxin, aunque no se ha comprobado,.
- Embarazo: está clasificado según la categoría B de la FDA. En estudios con animales no se han observado efectos tóxicos para la madre o el niño. No existen estudios bien controlados en humanos que avalen la seguridad y eficacia del *orlistat* durante el embarazo, por lo que no se recomienda utilizarlo.
- Vitaminas liposolubles. el *orlistat* podría interferir con la absorción intestinal de vitaminas A, D, E y K. Se aconseja seguir una dieta rica en frutas y verduras, y se considerará la necesidad de aportar suplementos vitamínicos. En caso de que fuese necesario, se deberán distanciar las dosis del *orlistat* y los mencionados suplementos.
- Anticonceptivos orales: para prevenir posibles fallos de los anticonceptivos orales que podrían ocurrir en casos de diarrea grave, se recomienda la utilización adicional de otro método anticonceptivo.
- Pacientes con enfermedad hepática

## Interacciones<sup>1, 5,7</sup>

Las interacciones medicamentosas con el *orlistat*, reportadas hasta el momento, son:

- Amiodarona: luego de la administración de amiodarona en dosis únicas, se ha observado un ligero descenso de sus niveles plasmáticos en un número limitado de voluntarios sanos que habían recibido *orlistat* simultáneamente. Se desconoce la importancia clínica de este fenómeno, aunque en algunos casos podría llegar a ser clínicamente relevante. Por lo tanto, se recomienda acentuar la vigilancia clínica y la monitorización electrocardiográfica en los pacientes tratados concomitantemente con amiodarona.
- Anticoagulantes (acenocumarol, warfarina): cuando se administre warfarina u otros anticoagulantes junto con *orlistat*, deberán monitorizarse los valores del índice internacional normalizado (INR). Se ha descrito algún caso en el que la administración de *orlistat* produjo una disminución del INR en pacientes con tratamiento con warfarina. Los efectos podrían ser debidos a una disminución de la absorción de la vitamina K.
- Antidiabéticos (sulfonilureas y metmorfin). en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con antidiabéticos orales, una disminución del peso puede acompañarse por una disminución de la resistencia a la acción de la insulina. En estos pacientes podría ser necesario disminuir las dosis de antidiabéticos en función de las necesidades de los pacientes.
- Antihipertensivos (amlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida o losartan): se han reportado algunos casos en los que se observó aumento de la presión arterial en pacientes que estaban controlados con fármacos antihipertensivos. Por esta razón, se recomienda precaución en la asociación de éstos con el *orlistat*.

- Ciclosporina. se han descrito casos en los que el *orlistat* produjo disminuciones de la absorción de ciclosporina, con valores de concentraciones plasmáticas 45-65% inferiores, con el consiguiente riesgo de pérdida de los efectos terapéuticos. La causa podría ser una interferencia en la absorción de la ciclosporina, como sustancia lipófila que es. Esta interacción parece ser menos importante cuando se administra la ciclosporina en forma de microemulsión, que cuando se lo hace como suspensión oleosa. Se recomienda monitorizar los niveles de ciclosporina al iniciar y al terminar un tratamiento con el *orlistat*.
- Pravastatina: se han descrito aumentos del 30% de los niveles de pravastatina, con el consiguiente riesgo de toxicidad.
- Vitaminas liposolubles (vitamina A, D, E y K): el *orlistat* podría interferir también en la absorción de las vitaminas liposolubles. Aunque no suelen observarse disminuciones de sus depósitos, en ocasiones podría ser necesario administrar un suplemento vitamínico. Se recomienda distanciar la administración de dichos suplementos y del *orlistat* hasta en 2 horas.
- Antiepilépticos: en pacientes tratados concomitantemente con *orlistat* y antiepilépticos (por ej. valproato o lamotrigina) se han notificado convulsiones y no se puede descartar que estén originadas en una interacción medicamentosa. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitorizados, ante la posibilidad de cambios en la frecuencia y/o gravedad de las convulsiones.
- Acarbosa: ante la ausencia de estudios sobre interacciones farmacocinéticas, debe evitarse la administración concomitante de *orlistat* con acarbosa.
- Propafenona: el *orlistat* puede limitar la fracción de propafenona disponible para su absorción. En reportes post-comercialización, el cese abrupto del tratamiento con *orlistat* produjo graves efectos adversos como convulsiones, bloqueo auriculoventricular y fallo circulatorio agudo.

### Reacciones adversas <sup>1,5-7</sup>

Las reacciones adversas del *orlistat* son principalmente de naturaleza gastrointestinal. Suelen ser frecuentes, apareciendo en el 5% de los pacientes y, también, transitorias, durando, por lo general menos de 1 semana. Sin embargo, en ocasiones pueden volverse crónicas y en el 8,8% de los pacientes obligan a suspender el tratamiento. La incidencia de reacciones adversas es mayor en caso de dietas ricas en grasas.

Se han descrito las siguientes reacciones adversas:

- *Gastrointestinales*: es muy frecuente la presencia de dolor abdominal (25%) y esteatorrea (26.6%) que suele producir incontinencia fecal, manchas oleosas, diarrea y flatulencia. También es común la aparición de náuseas (8.1%), vómitos (3.8%), dolor en el recto (5.2%) y alteraciones en los dientes y encías.
- *Neurológicas/psicológicas*: es muy frecuente la presencia de cefalea (30.6%). También es común la aparición de ansiedad (4.7%) y mareo (5.2%).
- *Dermatológicas*: es común la presencia de ictiosis (2.1%) y erupciones exantemáticas (4.3%).
- *Genitourinarias*: es frecuente la vaginitis (3.8%) la dismenorrea (9.8%) y aumento de la frecuencia de infecciones genitourinarias (7.5%).
- *Respiratorias*: es muy frecuente la aparición de síntomas gripales (39%) y resfriado común (38.1%). Más rara es la aparición de infecciones respiratorias inferiores.
- *Osteomusculares*: es común la artritis (5.4%) y mialgia (4.2%).
- *Cardiovasculares*: hipertensión.

- *Generales*: es común la presencia de astenia (7.2%). Existe inquietud acerca del posible aumento del riesgo de cáncer de mama en pacientes que toman *orlistat*, pero los fabricantes consideran que no hay pruebas que demuestren esta afirmación.

## Referencias

- 1- Clinical Pharmacology [en línea] Gold Standard Multimedia. (Acceso restringido). Acceso: 01/09/09. Disponible en <http://www.clinicalpharmacology.com>
- 2- Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. BMJ 2007;335:1194-9.
- 3- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. (on-line) Acceso: 01/01/09. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar>
- 4- U.S. Food and Drug Administration. Press Release (on-line) EEUU Acceso: 01/09/09. Disponible en: <http://www.fda.gov>
- 5- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Tradicional. Base de datos del medicamento y parafarmacia. [CD. ROM] España. CGCOF. 2007
- 6- Sean C Sweetman, editor. Martindale, Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 1º Edición española. Barcelona, España. Pharma Editores, 2003
- 7- European Medicines Agency (EMA) Xenical Ficha Técnica (on-line) Acceso: 01/09/09 Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>