

Orlistat: Su Comportamiento en el Manejo del Peso Corporal

Claudia LAUDISI¹, Alicia LO BALBO¹, Cecilia GALEANO¹, Pablo KOHAN¹,
Elia SANDRI² y Ester FILINGER^{* 2,3}

¹Residencia en Farmacia Clínica, Hospital de Clínicas "José de San Martín",

²Centro de Información de Medicamentos y

³Unidad Docente de Farmacia Clínica. Facultad de Medicina y
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.
Junín 956, 5° Piso. (1113) Buenos Aires, Argentina

RESUMEN. Orlistat es un producto semisintético que actúa inhibiendo selectivamente las lipasas gástricas y pancreáticas, enzimas responsables de la hidrólisis de los triglicéridos. De esta manera se logra una disminución de hasta un 30% en la absorción de la grasa proveniente de la dieta, posibilitando una reducción en el peso corporal aún en aquellos pacientes donde esto constituye una dificultad importante (e.g. el manejo de la obesidad en pacientes diabéticos). Esta droga es pobremente absorbida (<5%) generando pocas interacciones con aquellas drogas comúnmente usadas por estos pacientes. Sus efectos adversos son en su mayoría gastrointestinales, relacionados con el símil síndrome de mala absorción que ella produce.

SUMMARY. "Orlistat: Its Behavior in the Management of the Body Weight". Orlistat is a semisynthetic drug that exerts a selective inhibition of gastric and pancreatic lipases, enzymes that are responsible of the hydrolysis of the triglycerides. By this way it produces up to a 30% of reduction in the dietary fat absorption, getting a body weight loss even in those patients of difficult management (e.g. management of obesity in diabetic-patients). This drug is poorly absorbed (<5%) causing only a few interactions with those drugs by these patients commonly used. Side effects are mainly gastrointestinal, related to a simile syndrome of bad absorption that it produces.

Introducción

El Orlistat (Tetrahidrolipstatina, Ro 18-0647) es un derivado semisintético de la lipstatina, lipasa producida por varias especies del hongo *Streptomyces toxytricini*. Es un inhibidor potente y selectivo de las lipasas pancreáticas y gástricas, enzimas responsables del fraccionamiento de las grasas que se ingieren en pequeñas partículas para que puedan ser absorbidas por el epitelio intestinal. No actúa sobre amilasa, tripsina, quimiotripsina y fosfolipasas^{1,2}.

Mecanismo de acción

Se une en forma covalente al residuo de serina del sitio activo de las lipasas pancreáticas y gástricas, por lo cual bloquea en forma efectiva la hidrólisis de triglicéridos en monoglicéridos y ácidos grasos libres, que es la forma en que el organismo absorbe las grasas de la dieta^{2,5}.

Farmacocinética

Su absorción es mínima (<5%) y no se requiere que sea absorbido para expresar su eficacia terapéutica, ya que ejerce su acción farmacológica a nivel local. La vida media es de 16 horas. El pico de concentración plasmática es de 6 a 8 horas y su acumulación es mínima en dosis repetidas.

El metabolismo se realiza en la pared intestinal. El perfil metabólico es similar en pacientes voluntarios sanos, obesos o con sobrepeso. Los metabolitos M1 y M3 se pueden determinar a nivel sanguíneo: M1 (probablemente inactivo): es un anillo de betalactona producto de la hidrólisis del Orlistat cuyo tiempo de vida media es de 2 horas y M3 (probablemente inactivo): resulta del clivaje de la N-formil-leucina de la cadena lateral; este último metabolito tiene una velocidad de desaparición del plasma menor que el

PALABRAS CLAVE: Inhibición de lipasas, Orlistat, Pérdida de peso.

KEY WORDS: Body weight loss, Lipase inhibition, Orlistat.

* Autor a quien dirigir la correspondencia

anterior. Ambos metabolitos se encuentran en plasma en niveles 20-25 y 30-40 veces mayores, respectivamente, que el Orlistat sin metabolizar. Son inactivos respecto de la inhibición de las lipasas.

La excreción renal es del 0-4% de la poca cantidad de droga absorbida. Basándose en estudios animales también se cree que es posible la excreción biliar y se desconoce si el Orlistat se excreta por leche materna. La eliminación por heces es del 95-96%, en mayor porcentaje como compuesto intacto ^{6-8,11,12}.

Importancia Clínica

Estudios realizados con Orlistat ^{9,10} demuestran que la inhibición de la absorción de grasas representa el 30% de las ingeridas en la dieta. Debido a que la grasa proporciona el doble de calorías por gramo que los hidratos de carbono y las proteínas, la disminución en la absorción de los lípidos constituye una forma efectiva para lograr la reducción de peso. La eficacia puede medirse por la cantidad de grasa en las deposiciones.

Con frecuencia la obesidad, la diabetes, la dislipidemia (LDL/HDL alto y niveles elevados de triglicéridos) y la hipertensión se agrupan bajo el nombre de "síndrome metabólico", que aumenta en forma exponencial el riesgo de desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Asociado a esto, otros factores como el componente genético y factores ambientales de influencia (bajo nivel de actividad física, tabaquismo) predisponen la aceleración de la aterogénesis, que es causa de muerte prematura. Se debe también considerar que en el tratamiento con fármacos tales como insulina o sulfonilureas se observa un incremento progresivo en el peso. Los estudios anteriormente mencionados sugieren que el descenso de peso es beneficioso para la salud de los pacientes obesos que padecen trastornos relacionados con el exceso de peso o en riesgo de padecerlo.

Los medicamentos que bloquean la absorción de grasa en el intestino pueden resultar agentes antiobesidad efectivos. La ingesta de esta droga debe acompañarse con un plan alimentario hipocalórico (déficit calórico de 600 cal/día) que contenga aproximadamente un 30% de calorías provenientes de las grasas ^{9,10}.

Posología

Se demostró que la eficacia es mayor administrando 120 mg tres veces al día junto con las comidas principales: desayuno, almuerzo, cena

2. Hay estudios que muestran que con dosis mayores a 400 mg diarios ocurre un efecto estacionario y que mayores incrementos no se traducen en una mayor eficacia de acción ¹³. Si no se toma o no contiene grasa una comida, la dosis de Orlistat puede omitirse.

Dosis en falla renal. Como es pobremente absorbido sólo una mínima cantidad se excreta en orina, sugiriendo que no son necesarios ajustes en la insuficiencia renal ^{2,6,15,22}.

Efectos adversos

La mayor parte de las reacciones adversas son gastrointestinales y relacionadas con el efecto farmacológico de impedir la absorción de las grasas y la disminución de niveles de vitaminas liposolubles y betacarotenos (sin correlación clínica) ^{11,12}.

Efectos adversos gastrointestinales

Esteatorrea, dolor abdominal, flatulencias con descarga fecal, que se registran durante los primeros cuatro días de tratamiento, disminuyendo luego de algunas semanas en un 82% de los pacientes ¹³. En un 11% de estos pacientes el trastorno más persistente es la esteatorrea relacionada con el no cumplimiento de la dieta (mayor consumo de grasa que la recomendada e inmediatamente después de una comida rica en grasas). Hay evidencias de que los efectos mencionados con anterioridad son menos probables en pacientes que consumen dietas ricas en fibras. No se comprobó un aumento de formación de cálculos biliares ¹³⁻¹⁵.

Vitaminas

Si bien se obtuvo una reducción de las concentraciones plasmáticas de las vitaminas liposolubles, no se observaron valores por debajo del rango de normalidad. Los descensos más significativos son los del α tocoferol (la absorción disminuye un 43%), betacarotenos (la absorción disminuye un 33%) y vitamina D. En general se recomienda la ingesta de un suplemento vitamínico a aquellas personas tratadas con Orlistat cuando se considere necesario, ya que la población con sobrepeso y obesidad registra comúnmente niveles bajos de vitaminas. Con dosis mayores de 180 mg/día o tratamientos por largos períodos de tiempo (mayor a dos meses) la necesidad del suplemento debe ser determinada por dosajes periódicos de niveles séricos de vitaminas A, D, y E ^{11,16-18}.

Otros

Rush, picazón de piel, alergias al fármaco¹¹⁻¹⁸.

Interacciones

No afecta la farmacocinética de drogas con índice terapéutico estrecho (fenitoína, warfarina, digoxina), ni de fármacos frecuentemente usados por pacientes obesos (gliburida, pravastatin) ni tampoco de nifedipina, anticonceptivos orales, atenolol, furosemida, y captopril. No tiene influencia significativa en algunos sistemas hormonales (tiroideo y catecolaminas)^{2,11,12,19}.

Usos clínicos

Es efectivo para el control de peso, lográndose además una mejoría en el perfil glucídico,

insulínico y lipídico en el tratamiento durante un año. Produce disminución del nivel del colesterol total, del LDL y apolipoproteína B. Disminuye el LDL en un 4.2% y el colesterol total en un 1.6% en pacientes tratados durante seis meses con Orlistat con respecto al grupo tratado con placebo^{5,20,21-23}.

Atención farmacéutica para el paciente

Es imprescindible para un tratamiento exitoso: a) cumplir con el plan alimentario para evitar la manifestación de los efectos adversos gastrointestinales, b) cumplir con la posología diaria de tres cápsulas, c) conservar el producto a temperatura ambiente, protegido del calor, luz directa, y humedad y d) control estricto por un médico especialista.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Schwizer, W., K. Assal, C. Kreiss, C. Metraux, J. Borovicka, B. Remy, C. Guzelhan, D. Hartmann & M. Fried (1997) *Am. J. Physiol.* **273**: 612-20
- Guercioli, D. (1997) *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **21**: 12-23
- Drent, M.L. & E.A. Van der Veen (1993) *Int. J. Obesity Related Metab. Disord.* **17**: 241-4
- Luthi-Peng, Q. & F.K. Whikler (1992) *Eur. J. Biochem.* **205**: 383-90
- Drent, M.L. & E.A. Van der Veen (1995) *Obes. Res.* **3**: 623(s)-5(s)
- Zhi, J., A. T. Melia, H. Eggers, R. Joly & I.H. Patelet (1995) *J. Clin. Pharmacol.* **35**: 1103-8
- Zhi, J., A.T. Melia, C. Funk, A. Viger- Chougnnet, G. Hopfgartner, B. Lausecker, K. Wang, J. S. Fulton, L. Gabriel & T. E. Mulligan (1996) *J. Clin. Pharmacol.* **36**: 1006-11
- Froehlich, M., D. Hartmann, C. Guezelhan, J.J. Gonvers, J.B. Jansen & M. Fried (1996) *Dig. Dis. Sci.* **46**: 2404-8
- Guzelham, J., J. Odink, J. J. Niestijl Jansen-Zuidema & D. Hartmann (1994) *J. Int. Med. Res.* **22**: 255-65
- Hartmann, D. & Y.Hussain (1996) *Br. J. Clin. Pharmacol.* **36**: 266-70
- Zhi, J., A.T.Melliá, R. Guercioli, S.G. Koss-Twardy, S.M. Passe, A. Rakhit & J. Sadowski (1996) *J. Clin. Pharmacol.* **36**: 659-66
- Weber, C., Y.K. Tam, G. Schmidtke-Schrezenmeier, J.H.G. Honkmann & P. Van Brummelen (1996) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **51**: 87-90
- Zhi, J., A.T. Melia, R. Guercioli, J. Chung, J. Kinberg, J.B. Hauptman, I.H. Patel & N.J. Nutley (1994) *The Clin. Pharmacol. Ther.* **56**: 82-5
- Tonstad, S., D. Pometta, D.W. Erkelens, L. Ose, T. Moccetti, J.A. Schouten, A. Golay, J. Reistma, A. Del Bufalo, E.Passotti & P. Van Der Wal (1994) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **46**: 405-10
- Hauptman, J. B., F.S. Jeunet & D. Hartmann (1992) *Amer. J. Clin. Nut.* **55**: 309-13.
- James, W.P., A. Avenell, J. Broom, & J. Whitehead (1997) *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **21**: 24-30
- Melliá, A.T., S.G. Twardy & J. Zhi (1996) *J. Clin. Pharmacol.* **36**: 647-53
- Melliá, A.T., J. Zhi, S.G. Koss-Twardy, S. Arora & I.H. Patel (1996) *J. Clin. Pharmacol.* **36**: 152-59
- Melliá, A.T., T.E. Mulligan & J. Zhi (1996) *J. Clin. Pharmacol.* **36**: 654-8
- Hussain, Y., C. Guzelhan, J. Odink, E. Van Der Beek & D. Hartmann (1994) *J. Clin. Pharmacol.* **34**: 1121-5
- Reitsma, J., M. Castro Cabezas, T.W. Bruin & D.W. Erkelens (1994) *Metabolism* **43**: 293-8
- Sjostrom, L., A. Rissanen, T. Andersen, M. Boldrin, A. Golay, H.P. Koppeschaar & M. Krempf (1998) *Lancet* **352**: 167-72
- Van-Gaal, L.F., J.I. Broom, G. Enzi & H. Toplak (1998) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **54**: 125-32