

## A) APARATO DIGESTIVO Y METABOLISMO

### A08A1C. OTROS PRODUCTOS ANTI OBESIDAD

#### ORLISTAT

**XENICAL<sup>®</sup> (Roche)**

#### ACCIÓN Y MECANISMO

Orlistat es un potente inhibidor de las *lipasas gastrointestinales*. Esto implica que la administración del fármaco conjuntamente con las principales comidas, produce una reducción de la hidrólisis de triglicéridos y de la absorción de grasas, incluyendo también al colesterol. Como consecuencia de la reducción de la absorción de grasas, se forma en el intestino una fase oleosa persistente que también puede ayudar a "secuestrar" el colesterol presente en los alimentos, colaborando de esta forma en la reducción de su absorción.

Tanto los triglicéridos como el colesterol no absorbidos son eliminados con las heces fecales, lo que implica que éstas se tornen más oleosas y, con frecuencia, se produzcan episodios de esteatorrea (diarrea grasa).

Más del 95% de los 50 a 120 g de grasa consumidos por un adulto con los alimentos en los países desarrollados de Occidente está formado por triglicéridos de cadena larga (aunque esta proporción quizás sea algo inferior en los países mediterráneos, como España, donde se utilizan mayoritariamente aceite de oliva y otros aceites vegetales)

Los pasos precisos para la absorción de esos triglicéridos consisten en:

- Emulsificación de la grasa (realizada gracias a los ácidos biliares, principalmente).
- Hidrólisis de los triglicéridos, por rotura del enlace éster (mediante la acción de enzimas de tipo *lipolítico*).
- Dispersión acuosa de los productos (facilitada por los ácidos biliares y por los movimientos intestinales).
- Absorción propiamente dicha, realizada en el intestino delgado.

Aunque todos estos pasos son necesarios para la absorción de grasas, la hidrólisis es auténticamente crítica, ya que los triglicéridos han de ser transformados en dos moléculas de ácido graso libre y una de monoacilglicerol para que puedan ser absorbidos.

En los seres humanos son cuatro los enzimas de tipo lipolítico que participan en la digestión de las grasas: *lipasa gástrica*, *lipasa pancreática*, *carboxiléster lipasa* y *fosfolipasa A<sub>2</sub>*.

De todas las citadas, la que más trascendencia tiene es la lipasa pancreática, debido a que es la directamente implicada en la hidrólisis de los triglicéridos de cadena larga. No obstante, en algunas personas con deficiencia de *lipasa pancreática* se ha observado que la *lipasa gástrica* y la *carboxiléster lipasa* son capaces de compensar en buena parte tal deficiencia.

Con las dosis recomendadas (120 mg/8 h), administradas conjuntamente con las principales comidas, orlistat reduce en término medio un 30% la absorción de la grasa dietética. Este efecto es independiente de la composición de la dieta (alto o bajo contenido en fibra, tipo de alimento graso, etc). El empleo de dosis mayores a la indicada no produce efectos sustanciales superiores.

Orlistat no es prácticamente absorbido en el intestino, motivo por el cual su toxicidad sistémica es improbable. Asimismo, los estudios realizados no han encontrado interacciones farmacológicas clínicamente significativas con fármacos tales como cardiotónicos digitálicos, anti-coagulantes orales, antihipertensivos o anticonceptivos orales.

La reducción de la absorción digestiva de la grasa dietética es determinante para el efecto adelgazante. Este es potenciado cuando al paciente se le somete a una dieta moderadamente

hipocalórica (que implique una reducción media de 600 kcal/día sobre sus necesidades metabólicas).

En estas condiciones, orlistat produce al cabo de un año de tratamiento una reducción media de peso en personas obesas ( $IMC >30 \text{ kg/m}^2$ ) del orden 8-10 kg. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que sólo la dieta es capaz de reducir 5-6 kg, por lo que sólo podría atribuirse a orlistat una reducción "extra" de peso de unos 3-4 kg al año.

En general, la respuesta tras un año de tratamiento (acompañado de la correspondiente dieta hipocalórica) implica una reducción de más del 5% del peso corporal en el 70-80% de los pacientes, frente a un 50-55% sólo con dieta (y placebo). Los correspondientes porcentajes de pacientes que experimentan reducciones de peso superiores al 10% del peso son del 40-45% con orlistat y del 20-25% con dieta sola (y placebo).

Uno de los problemas típicos de los tratamientos de adelgazamiento es la recuperación del peso perdido al cabo de un cierto tiempo (más corto que largo). También los pacientes tratados con orlistat durante períodos superiores a un año presentan este problema, sí bien de forma más leve.

En este sentido, estudios clínicos realizados durante dos años comprobaron durante el segundo que los pacientes tratados con orlistat recuperaban hasta un 50% del peso perdido, aunque en los que tomaban placebo la recuperación era aun mayor (hasta un 70%).

En la mayor parte de los ensayos clínicos realizados se ha constatado una reducción significativa en los niveles de lípidos plasmáticos, en especial de LDL, aunque también se han descrito descensos de colesterol total, triglicéridos y del cociente LDL/HDL.

Igualmente, los sujetos tratados con orlistat y dieta mostraron descensos moderados pero significativos de los niveles plasmáticos de glucosa, insulina y hemoglobina glucosilada ( $Hb A_{1C}$ ). Esto tiene un especial interés en los pacientes con diabetes de tipo 2 (no insulino-dependiente), tan relacionada con la obesidad.

En este sentido, se han llevado a cabo estudios clínicos específicos sobre pacientes diabéticos (de tipo 2) obesos. La respuesta al orlistat (+dieta) estuvo en la misma línea que la mencionada anteriormente, aunque con descensos más moderados de peso a lo largo de un año de tratamiento (6 kg, frente a 4kg con placebo). Sin embargo, hay que destacar que orlistat permitió obtener beneficios sustanciales en el control de la glucemia, previniendo la conversión del estado de intolerante a la glucosa al de diabetes de tipo 2 (conversión del 2,6% con orlistat, frente a un 10,4% con placebo).

Orlistat es un producto poco tóxico. Sin embargo, produce efectos adversos en un alto porcentaje de pacientes. Esta aparente paradoja se aclara indicando simplemente que los efectos adversos son poco importantes y prácticamente todos ellos tienen un origen exclusivamente digestivo y fundamentalmente relacionado con la defecación. Se estima que el 3% del total de pacientes tratados con este medicamento abandona el tratamiento como consecuencia de los efectos adversos.

Al menos una tercera parte de los pacientes experimentan diarrea grasa (esteatorrea), en un 20% aumenta la frecuencia de sus defecaciones y en un 15% se producen heces líquidas o semilíquidas. Esto ocurre especialmente cuando la cantidad de grasa presente en la dieta no es reducida con relación al período anterior al tratamiento.

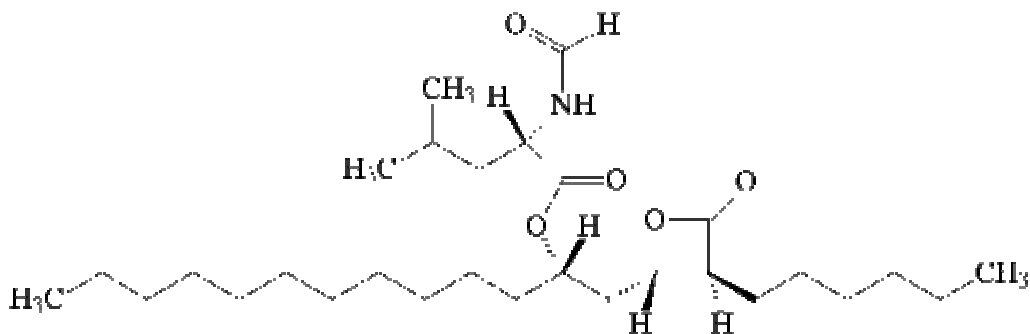
Esto último parece inducir a algunos pacientes a modificar su dieta, con el fin de no experimentar la desagradable esteatorrea o al menos hacerlo menos frecuentemente.

Orlistat también puede reducir la absorción de vitaminas liposolubles, especialmente de tocoferol, calciferoles y betacaroteno, pero no parece afectar significativamente a la absorción de retinol. En esta línea, se ha descrito la existencia de niveles anormalmente bajos de estas vitaminas en el 6% de los pacientes tratados durante dos años con orlistat. Esto recomienda la suplementación con preparados vitamínicos en tratamientos prolongados con orlistat.

## ASPECTOS MOLECULARES DEL NUEVO FÁRMACO

Orlistat es un potente inhibidor de las *lipasas gastrointestinales* (*gástrica, pancreática y carboxiléster*). Fue desarrollado por procedimientos semisintéticos a partir de lipstatina, un producto con propiedades inhibitoras de *lipasas* procedente de los cultivos de *Streptomyces toxytricini*. De hecho, orlistat es la tetrahidrolipstatina.

Estructuralmente, se caracteriza por la existencia de una larga cadena hidrocarbonada, similar a la de los ácidos grasos y, lo que es más importante, por un agrupamiento betalactámico (similar al de los antibióticos del mismo nombre: penicilinas, cefalosporinas, monobactamas, carbapenemas, etc). La capacidad inhibitora de lipasas de orlistat depende directamente de este último, ya que es capaz de reaccionar con un grupo hidroxilo (-OH) de un resto de serina de la *lipasa*, formando un éster, lo que provoca la apertura del anillo betalactámico y la inactivación de orlistat. Pero también el enzima es inactivado de forma irreversible.



## ASPECTOS INNOVADORES

El mecanismo de acción de orlistat representa una vía nueva para el tratamiento de la obesidad. La reducción de la absorción del componente lipídico de la dieta es, ciertamente, una vía de interés clínico no sólo por lo que supone de reducción sustancial del aporte energético, sino por las implicaciones metabólicas que tiene para pacientes diabéticos o con hiperlipidemias. En cualquier caso, los efectos sobre los lípidos plasmáticos son, aunque positivos, demasiado modestos como para ser comparables con los de los fármacos específicamente hipolipemiantes.

La eficacia real en la reducción del peso de los pacientes no parece ser muy elevada, ya que en los ensayos clínicos controlados con placebo se ha podido comprobar que hasta el 60% del peso perdido con el tratamiento es debido a la dieta que se asocia a éste. Con todo, queda por determinar la eficacia del fármaco en condiciones reales de uso, no sujetas a los rigores que implica un ensayo clínico.

En cualquier caso, asumiendo una pérdida de 8 kg de peso en un año, esto supone un descenso medio de unos 23 g/día. Para ello, dejan de absorberse el 30% de la grasa de los alimentos, lo que significa un total de 18 de los aproximadamente 60 g que son ingeridos diariamente con la dieta. El equivalente energético de esos 18 g de grasa es 165 kcal, que son las "ahorradas" diariamente por la acción de orlistat. Cualquier plan dietético que contemple este ahorro energético no parece tan riguroso como para requerir inexcusablemente una intervención farmacológica.

Sus efectos adversos, estrechamente relacionados con su mecanismo de acción, implican la aparición frecuente de deposiciones grasas, tanto más frecuentes cuando mayor sea el consumo de grasa con la dieta del paciente. Esto puede conducir a una modificación de los hábitos dietéticos del paciente, que puede resultar hasta más eficaz que el propio tratamiento, lo cual no deja de ser una auténtica paradoja, en la que los efectos adversos producirían mejores resultados que los teóricamente terapéuticos.

Esto último introduce una sombra de duda acerca de la metodología empleada en los ensayos clínicos con orlistat. Los ensayos doblemente ciegos implican el desconocimiento del paciente y del clínico que le atiende directamente en lo referente a si el paciente está recibiendo el tratamiento activo o el placebo. En la medida de la alta frecuencia de esteatorrea y de otros efectos sobre las deposiciones, es poco probable que los estudios realizados hayan sido auténticamente "ciegos", ya que buena parte de los pacientes habrían sido capaces (al menos, teóricamente) de "detectar" si lo que estaban tomando era orlistat o placebo. Todo ello podría haber afectado a los resultados de los estudios.

Aunque es improbable que el tratamiento prolongado con orlistat conduzca a un cuadro clínico de hipovitaminosis D o E, parece razonable utilizar pequeños suplementos vitamínicos a fin de prevenir eventuales deficiencias.

En definitiva, orlistat abre una nueva vía farmacológica en el tratamiento de la obesidad, aunque con resultados más bien modestos que dependen además del grado de cumplimiento de la dieta impuesta a cada paciente. Se trata de un producto relativamente inocuo, pero que es capaz de producir molestos efectos adversos con bastante frecuencia, en especial esteatorrea. Su uso queda restringido para pacientes obesos con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> o > 27 si se trata de pacientes con factores de riesgo (diabetes de tipo 2, hipertensión, cardiopatías, etc) y en modo alguno es recomendable su utilización con fines cosméticos y sin control por parte del endocrinólogo.

#### COSTE MEDIO DEL TRATAMIENTO

Dosis diarias y coste (en pesetas)	Orlistat
Dosis adulto	120 mg/8 h
Coste anual	210.000 Ptas.

#### BIBLIOGRAFÍA

- **Anderson RJ, Forsstrom K.** The efficacy and safety of anorexiant medication in the treatment of obesity: implications for managed care formularies. *J Managed Care Pharm* 1998; **4**: 422-8.
- **Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al.** Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; **281**:235-42.
- **Dvorak R, Starling RD, Calles-Escandon J, et al.** Drug therapy for obesity in the elderly. *Drugs Aging* 1997; **11**(5):338-5.
- **Garrow J.** Flushing away the fat. Weight loss during trials of orlistat was significant, but over half was due to diet. *BMJ* 1998; **317**: 830-1.
- **Guerciolini R.** Mode of action of orlistat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; **21 Suppl 3**:S12-23.
- **Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al.** Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998; **21**:1288-94.
- **James WP, Avenell A, Broom J, et al.** A one-year trial to assess the value of orlistat in the management of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; **21 Suppl 3**:S24-30.
- **Lekkerkerker JF, Diemont WL, Koopmans PP.** Orlistat and weight loss. *Lancet* 1998; **352**:1473-4.
- **McNeely W, Benfield P.** Orlistat. *Drugs* 1998; **56**: 241-9.
- **Poston WS, Foreyt JP, Borrell L, et al.** Challenges in obesity management. *South Med J* 1998; **91**: 710-20.
- **Rissanen A.** Pharmacological intervention: the antiobesity approach. *Eur J Clin Invest* 1998; **28 Suppl 2**:27-30.