

11

Medicamentos que favorecen la pérdida de peso con balance beneficio-riesgo poco favorable

Hasta octubre de 2008 existían tres medicamentos autorizados como **adyuvantes del ejercicio y de la dieta (orlistat, sibutramina y rimonabant)**, utilizados en el tratamiento de la obesidad (pacientes con IMC ≥ 30 kg/m²) y del sobrepeso (pacientes con IMC ≥ 28 kg/m² y con factores de riesgo asociados). En la actualidad, **sibutramina y rimonabant han sido suspendidos de comercialización por razones de seguridad y orlistat**, que continúa en el mercado, también **ha sido asociado con graves efectos adversos**.

La EMA (Agencia Europea del Medicamento) considera como **principal medida de eficacia** para los estudios de los fármacos antiobesidad una **reducción de al menos el 10% del peso basal** y que esta diferencia sea **estadísticamente significativa** frente a placebo. Otro objetivo es comprobar **el porcentaje de pacientes que pierden \geq del 10% de su peso en un año**, condición difícil de conseguir.

El **orlistat** es el primer principio activo que consta de dos presentaciones comer-

ciales, una denominada **Xenical® (120 mg)**, que requiere prescripción médica, y otra presentación de menor dosis, **Alli® (60 mg)**, que está comercializada como **medicamento objeto de publicidad destinada al público**. En 2009, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA aceptó la propuesta del laboratorio y consideró favorable que la dosis de 60 mg pudiera ser utilizada sin control médico y estuviera disponible para los pacientes como medicamento publicitario. Cuando se produjo la autorización de orlistat 60 mg como medicamento publicitario, este principio activo ya llevaba 10 años autorizado bajo prescripción médica.

En los últimos años, se han emitido sucesivas alertas sobre la seguridad de orlistat y otros medicamentos relacionados con la pérdida de peso. Es importante que los profesionales sanitarios estén bien informados para advertir a los pacientes de todos los riesgos asociados a la utilización de estos productos.

Orlistat: autorizado, pero con posibles efectos adversos graves

Inhibidor específico potente de las lipasas gástrica y pancreática, que impide la hidrólisis de los triglicéridos de la dieta, en forma de ácidos grasos libres y monoglicéridos, reduciendo su absorción en un 30%.

Indicado en adultos con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 28 kg/m². Se debe tomar siempre con una dieta hipocalórica y baja en grasa, para evitar diarreas oleosas, flatulencia y meteorismo y **el tratamiento no debe durar nunca más de 6 meses**. Se recomienda **simultáneamente** tomar un **complemento multivitamínico** al acostarse.

Eficacia:

Los estudios realizados han demostrado que la **pérdida de peso es lenta** y la **magnitud del efecto poco relevante**.

En el estudio **Xendos**:

- La pérdida de peso resultó significativa con orlistat (120 mg) vs placebo (10,6 vs 6,2 kg; $p < 0,001$) en el **primer año**, y aunque dicha pérdida de peso continuó siendo significativa **después de 4 años** (5,8 vs 3,0 kg; $p < 0,001$), las diferencias entre ambos grupos se redujeron de manera considerable. El porcentaje de pacientes que perdieron **$\geq 10\%$ de su peso en 1 año** fue del 41,0% en el grupo con orlistat y del 20,8% en el grupo con placebo ($p < 0,001$). Los **abandonos por eventos adversos** fueron más frecuentes con orlistat (8% vs 4%) y principalmente se debieron a trastornos gastro-intestinales.

- Se observó una **reducción** en la incidencia de la **DM2** a lo largo de los **4 años** que duró el estudio.

Contraindicaciones:

Orlistat está **contraindicado** en personas que toman **ciclosporina o anticoagulantes orales**. Además, si los pacientes experimentan **signos y síntomas** asociados a daño hepático, como **náuseas, vómitos, pérdida de apetito, color amarillento en la conjuntiva y en la piel, picor, dolor abdominal, heces decoloradas, color marrón en la orina,...** deben **interrumpir el tratamiento y acudir al médico**.

Seguridad:

Entre abril de 1999 y agosto de 2009, la Food and Drug Administration (FDA) identificó sobre una población estimada de 40 millones **12 casos de fallo hepático** debido a **Xenical®** (fuera de EEUU) y **un caso con Alli®** (en EEUU); de éstos, dos murieron por el fallo hepático y tres requirieron trasplante hepático. En el 2010, después de las advertencias de la **FDA** sobre los efectos adversos del orlistat (Alli®, Xenical®) relacionados con la toxicidad hepática, la **EMA** acordó la actualización de la ficha técnica de ambos medicamentos en cuanto a su seguridad. Se incorporó información sobre el riesgo de **nefropatía por oxalatos** en pacientes con enfermedad renal, potenciales **interacciones con levotiroxina y con antiepilépticos, pancreatitis, hepatitis y elevación de las transaminasas**.

Conclusiones

- La **eficacia en la pérdida de peso entre ambos grupos de tratamiento fue significativa**. Sin embargo, esta **diferencias encontradas son poco relevantes**.
- Orlistat **no está exento de riesgos**, entre los que se han observado graves alteraciones hepáticas.
- Los **profesionales sanitarios deben valorar los beneficios de la pérdida de peso con los potenciales riesgos asociados con Xenical® y Alli® antes de prescribir o recomendar estos fármacos**.
- Los **pacientes deben interrumpir el uso de orlistat y ponerse en contacto con su médico si desarrollan los signos y síntomas de lesión hepática, que incluyen picor, ictericia o conjuntivas amarillentas, orina oscura, heces pálidas o pérdida de apetito**.
- **Teniendo en cuenta los problemas de seguridad de orlistat, no parece muy acertado que la EMA haya autorizado Alli® como EFP**. Las condiciones de dispensación de este medicamento deberían ser modificadas para garantizar su adecuado control médico.

Suspensión Cautelar

Rimonabant

Es un **antagonista selectivo del receptor cannabinoide-1 (CB1)**, que produce una disminución del apetito y por tanto de la ingesta de alimentos.

Según los ensayos clínicos realizados, su **eficacia fue inferior** a la esperada y su **seguridad resultó comprometida** y se observó:

- Aumento en la incidencia de eventos adversos psiquiátricos (depresión, ideas suicidas, agresividad, etc). La FDA advirtió sobre el **riesgo de suicidio** y su ficha técnica fue modificada en este sentido.
- Un **40% de retiradas** precozmente.

En principio, se pensó en la existencia de un **efecto de clase** común de todos los antagonistas selectivos del receptor cannabinoide-1 (CB1).

Finalmente, dada la escasez de beneficios y el aumento en la incidencia de efectos adversos, rimonabant fue **suspendido de forma cautelar** en octubre de 2008.

Sibutramina

Inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina y por tanto aumenta la sensación de saciedad y disminuye el apetito.

Su **eficacia también fue inferior** a la esperada y su **seguridad también se vio cuestionada**. Sibutramina se asoció con incremento del riesgo cardiovascular del 16% (HR:1,16; IC 95% 1,03-1,31), por aumento de la incidencia de infarto de miocardio e ictus no mortales. Ésto motivó a la EMA a emitir una **nota informativa** el **18 de diciembre de 2009**, asociando el uso de **sibutramina con incremento del riesgo cardiovascular, como infarto de miocardio o ictus**.

Posteriormente, el **CHMP** de la **EMA** consideró que el **beneficio-riesgo** de sibutramina era **desfavorable** y el **21 de enero de 2010 se publicó suspensión cautelar de comercialización**, previa a la retirada formal en el ámbito europeo, de Reductil® (sibutramina).

Desde el **1 de febrero de 2010** no se puede utilizar este fármaco, ni incluir en formulaciones magistrales. Dicha suspensión se formalizará con la decisión de la Comisión Europea.

La utilización de forma masiva de estatinas se puede asociar a nuevas reacciones adversas, aunque su perfil de seguridad es bastante aceptable, por lo que se debe valorar

el beneficio-riesgo de un paciente en tratamiento crónico con ellas. A continuación, se enumeran los problemas de seguridad más importantes asociados a su uso.

Miopatía

El uso de estatinas se puede asociar a miopatía, que puede ser benigna (dolor muscular, debilidad, calambres), miopatía/miositis (por elevación de la creatinincinasa >10 veces superior al límite normal) o rhabdomiólisis grave (con elevación de creatinina sérica). La miopatía puede ser causa de intolerancia o de interrupción del tratamiento.

El riesgo de miopatía es mayor con dosis altas de estatinas y en pacientes de más de 65 años, mujeres, consumidores de grandes cantidades de alcohol, pacientes con función renal alterada o hipotiroidismo, en aquellos con historia de problemas musculares con otras estatinas u otros hipolipemiantes, o con historia familiar de alteraciones musculares.

Los datos de los ensayos clínicos no son muy fiables para calcular la incidencia ni para detectar la frecuencia de las reacciones adversas, ya que se excluyen a los pacientes con antecedentes de intolerancia a estatinas o con algún parámetro bioquímico alterado.

Los estudios observacionales estiman que pueden aparecer mialgias en un 10% de los pacientes tratados con estatinas.

A partir del Sistema de Notificación Espontánea de la FDA, en el periodo 2002-2004, se obtiene el número de notificaciones de alteraciones musculares de leves

a graves, que se pueden valorar respecto al número de prescripciones de estatinas (Am J Cardiol 2006;97:32C-43C) (ver tabla).

La notificaciones de **rosuvastatina** (ROSU) fueron las más frecuentes. Esto originó una alerta inicial sobre la seguridad de ROSU (Prescrire 2006). Se realizaron algunos estudios observacionales, en los que no se identificó un exceso de riesgo de ROSU frente a otras estatinas. (Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2008;17:943-52).

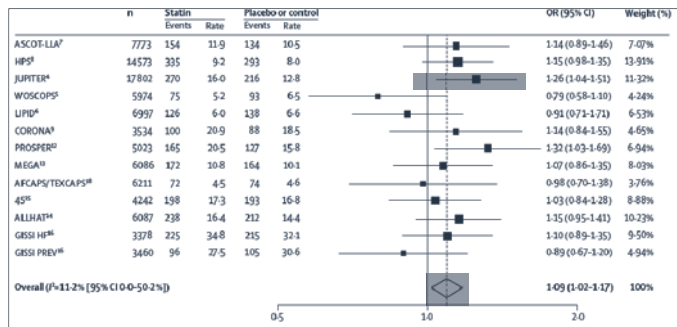
| Notificaciones por millón de prescripciones | Rabdomiolisis | Miopatía | Miositis |
|---|---------------|-------------|-------------|
| Todas las Estatinas | 3,56 | 0,74 | 0,57 |
| Atorvastatina | 1,67 | 0,59 | 0,27 |
| Fluvastatina | 3,44 | 0,43 | 1,29 |
| Lovastatina | 2,76 | 0,6 | 0,54 |
| Pravastatina | 1,63 | 0,5 | 0,44 |
| Rosuvastatina | 13,54 | 2,23 | 2,37 |
| Simvastatina | 8,71 | 1,31 | 1,21 |

Aumento de incidencia de diabetes con rosuvastatina y otras estatinas

En el ensayo **JÚPITER** realizado con rosuvastatina apareció una mayor incidencia de **diabetes** en el grupo tratado con ROSU que en el grupo control OR: 1,26 (1,04-1,51). La interrupción temprana del ensayo (1,9 años en vez de los 4 previstos) no ha permitido conocer las consecuencias a largo plazo de esta mayor incidencia de diabetes. La FDA recomienda que en la ficha técnica de ROSU se contemple la posible aparición de diabetes.

Este mayor riesgo de diabetes solo había alcanzado significación estadística en el ensayo clínico **PROSPER**, que compara **pravastatina** (40 mg/día) frente a **placebo** realizado en población anciana. Ante los alarmantes datos de diabetes asociada a ROSU se realizó un **metaanálisis** de 13 ensayos clínicos con estatinas (ver imagen). El resultado del mismo mostraba que el uso de estatinas se asociaba con un mayor riesgo de aparición de diabetes OR: 1,09 (1,02-1,17), que era incluso mayor en pacientes ancianos. Aún así, el aumento de riesgo asociado a ROSU fue del 26% y el identificado como riesgo del grupo estatinas en el metaanálisis fue de 9%. La conclusión de los autores del metaanálisis fue que el riesgo absoluto de desarrollo de diabetes se compensaría por el beneficio cardiovascular (CV) que las estatinas habían demostrado en pacientes con antecedentes de enfermedad CV o de alto riesgo CV. El aumento de la incidencia de diabetes podría ser un importante

problema en pacientes con bajo riesgo CV o en los que el beneficio de las estatinas no hubiera sido probado. Esto podría perjudicar de forma sustancial a los pacientes ancianos, en los que se podría detectar una mayor incidencia de diabetes y en los que la eficacia de estatinas no está demostrada en prevención primaria.



Lancet 2010;375:735-42

Tendinopatías

El Sistema Francés de Farmacovigilancia ha recibido más de una centena de notificaciones espontáneas de reacciones adversas que asocian el consumo de estatinas con la aparición de tendinopatías, sobre todo las que afectan al tendón de Aquiles. Las notificaciones espontáneas no permiten encontrar una explicación, aunque identifican como posibles factores de riesgo: sexo masculino, diabetes, hiperuricemia,

práctica de deporte y antecedentes de tendinopatías previas.

Se trata de una reacción adversa rara, pero que justifica una vigilancia estrecha en el primer año de tratamiento que es cuando aparecen con mayor frecuencia, y tener algunas precauciones cuando se va a administrar un medicamento con toxicidad tendinosa como las fluoroquinolonas.

OTRAS: RIESGO DE ALTERACIÓN DEL SUEÑO, DE LA FUNCIÓN SEXUAL, PÉRDIDA DE MEMORIA, DEPRESIÓN, ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR

La EMA recomienda actualizar todas las fichas técnicas de las estatinas, incluyendo a las anteriores como potenciales reacciones adversas. Adicionalmente se incluirán

en el apartado de advertencias la necesaria suspensión de tratamiento en el caso de que el paciente desarrolle enfermedad intersticial pulmonar.

Conclusiones

- La FDA en su Sistema de Notificación de Eventos Adversos observó 3,56 rhabdomiólisis declaradas por millón de habitantes, siendo el mayor número de casos debidos sobre todo a la rosuvastatina y a la simvastatina.
- El uso de estatinas puede ocasionar diabetes y, en pacientes con bajo riesgo CV, el uso de las mismas, podría resultar desfavorable.
- El Sistema Francés de Farmacovigilancia en el sistema de declaración espontánea de reacciones adversas ha observado una posible asociación entre estatinas y tendinopatías.
- La EMA ordena la suspensión del tratamiento con estatinas en caso de que aparezca enfermedad intersticial pulmonar y recomienda incluir las reacciones adversas de alteraciones del sueño y de la función sexual, pérdida de memoria y depresión en las fichas técnicas de las estatinas.