

# BOLETIN DE INFORMACION FARMACOTERAPEUTICA



COMISIONES DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO DE LAS GERENCIAS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE CARTAGENA, LORCA Y MURCIA

Nº 6

ABRIL-JUNIO 1999

Sumario:	Páginas
RALOXIFENO	1
ORLISTAT, la píldora adelgazante	4
Medicamentos Genéricos	7

### **RALOXIFENO**

# ACCIÓN E INDICACIONES

Es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos, utilizado para la prevención a largo plazo frente al desarrollo de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Los moduladores de los receptores estrogénicos interaccionan con éstos, produciendo una respuesta agonista o antagonista estrogénica, según el tejido y el contexto fisiológico (1,2).

Raloxifeno actúa sobre la remodelación ósea de forma similar a como lo hacen los estrógenos, reduciendo la resorción y el ciclo metabólico total del hueso, aunque raloxifeno prácticamente no reduce la formación de hueso, fenómeno que sí ocurre con los estrógenos (3).

Raloxifeno está indicado para la prevención de fracturas vertebrales no traumáticas en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de osteoporosis. No se dispone de datos sobre fracturas no vertebrales.

En los tejidos mamario y uterino, sin embargo, producen efectos antiestrogénicos. Ésto se traduce en un efecto uterotrófico de escasa entidad <sup>(4)</sup>.

### FARMACOCINÉTICA Y POSOLOGÍA

Se absorbe rápidamente tras su administración oral, aproximadamente el 60%.

El raloxifeno sufre un importante efecto de primer paso con formación de conjugados glucurónidos.

Los niveles de raloxifeno se mantienen merced al ciclo enterohepático, dando como resultado una vida media en plasma de 28 horas (5).

La mayor parte de una dosis de raloxifeno y sus metabolitos glucuronizados se excreta dentro de los cinco días siguientes y se encuentra principalmente en heces; menos del 6% se excreta en la orina.

La dosis recomendada es de 60 mg al día; pudiéndose administrar a cualquier hora del día, sin depender de las comidas (6).

### **EFECTOS ADVERSOS**

Se han observado episodios tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa de la retina), sofocos, calambres en las piernas y recuentos plaquetarios ligeramente disminuidos <sup>(7,8)</sup>.

### CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en:

- Mujeres que pudieran quedar embarazadas.
- Antecedentes de episodios tromboembólicos venosos.
- · Hipersensibiliad al raloxifeno.
- · Alteración hepática.
- · Alteración renal severa.
- · Sangrado uterino inexplicado.

### ASPECTOS INNOVADORES

La evidencia real de eficacia terapéutica de tratamientos de la osteoporosis tan usuales como los estrógenos o la calcitonina no han podido obtenerse hasta fechas muy recientes, y la evidencia de naturaleza epidemiológica es mucho más abundante que la basada en ensayos clínicos controlados <sup>(9)</sup>. Relacionado con esto nos encontramos que la mayoría de los ensayos se realizan en el periodo inmediatamente posterior a la meno-

pausia, y no en el grupo de edad donde suelen producirse la mayorías de las fracturas (más de 70 años). Tampoco hay en estos momentos estudios comparativos de eficacia entre distintos medicamentos. Por el contrario, se está progresando en el diagnóstico pre-fractura de la osteoporosis (10). Ha tenido gran influencia la clasificación de la OMS basada en la densidad ósea, que define la osteoporosis como la densidad ósea inferior en 2,5 desviaciones estándar a la de un adulto joven.

Otro aspecto importante que queda por determinar es el potencial cancerígeno real de raloxifeno. Teóricamente, dada su prácticamente nula actividad endometrial y su escasa actividad sobre tejido mamario, es poco probable una incidencia negativa en este terreno. Sin embargo, conviene no olvidar que raloxifeno está emparentado con tamoxifeno, y que el incremento del riesgo de cáncer de endometrio asociado a este último agente sólo fue detectado tras un largo periodo de uso en clínica. Por ello, la farmacovigilancia debería ser especialmente minuciosa durante los primeros años tras la puesta en el mercado de raloxifeno.

### Características comparadas de los fármacos utilizados en la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis

Característica	Estrógenos	Moduladores estrogénicos	Calcitonina	Bifosfonatos
Aumento de la densidad mineral ósea	+	+	+	++
Efectos positivos en los lípidos sanguíneos	++	+	-	-
Mejora de los síntomas vasomotores	+		420	-
Actividad analgésica		-	+	_
Estimulación endometrial	+	120	-	
Riesgo de cáncer de mama	+	+/-	-	-

#### Coste medio del tratamiento

	Raloxifeno	Estrógenos conjugados / Medroxiprogesterona			
Dosis habitual diaria	60 mg	0'625-1'25 mg (21 días/mes) 5-10 mg (12 días/mes)	200 UI	10 mg	
Coste mensual (ptas) 6.807		1.234 - 1.432	15.400	7.352	

#### Presentación comercial

- Evista 60 mg, 28 comprimidos .......6.807 ptas.

- Optruma 60 mg, 28 comprimidos...... 6.807 ptas.

# Bibliografía

- Fuchs-Young R., glasebrook AL, Short LL, et al. Raloxifene is a tissue-selective agonist/antagonist that functions through the estrogen receptor. Ann NY Acad Sci 1995; 761:355-60.
- Draper MW, Flowers DE, Neild JA, et al. Antiestrogenic properties of faloxifene. Pharmacology 1995; 50:209-17.
- Meier CA. Role of novel antiresorptive agents for the prevention and treatment of osteoporosis. Eur J Endocrinol 1998 Jul; 139(1):18-9.

- Jordan VC, Murphy CS. Endocrine pharmacology of antiestrogens as antitumor agents. Endocr Rev 1990; 11:578-610.
- 5) Evista. Ficha técnica. Laboratorio Lilly 1998.
- Heaney RP, Draper MW. Raloxifene and estrogen: comparative bone-remodeling kinetics. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:3425-9.
- Anon. Raloxifene for postmenopausal osteoporosis. Med Lett Drugs Ther 1997; 39:109-10.

# **ORLISTAT**, la píldora adelganzante

### ACCIÓN E INDICACIONES

Orlistat es un potente inhibidor de las lipasas gastrointestinales. Fue desarrollado por procedimientos semisintéticos a partir de lipstatina, un producto con propiedades inhibidoras de lipasas procedente de los cultivos de *Streptomyces toxytricini*. De hecho, orlistat es la tetrahidrolipstatina (1,2).

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" al 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.

# REDUCCIÓN DE PESO

Con las dosis recomendadas (120 mg c/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 (3).

Orlistat no es prácticamente absorbido en el intestino, motivo por el cual su toxicidad sistémica es improbable (4). Asimismo, los estudios realizados no han encontrado interacciones farmacológicas clínicamente significativas con fármacos tales como cardiotónicos digitálicos, anticoagulantes 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 necesidades metabólicas). En estas condiciones, orlistat produce al cabo de un año de tratamiento una reducción media de peso en personas obesas (índice de masa corporal >30 kg/m²) del orden de 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 de peso de unos 3-4 kg al año <sup>(5)</sup>.

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 cierto tiempo (más corto que largo). También los pacientes tratados con orlistat durante periodos superiores a un año presentan este problema, si 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% de peso perdido, aunque en los que tomaban placebo la recuperación era aun mayor (hasta un 70%) (6).

En la mayor parte de los ensayos clínicos realizados se ha constatado una reducción significativa en los niveles de lípidos plasmáticos, en especial del LDL, aunque también se han descrito descensos de colesterol total, triglicéridos y del cociente LDL/HDL (7,8).

Igualmente, los sujetos tratados con orlistat y dieta mostraron descensos moderados pero significativos de los niveles plasmáticos de glucosa, insulina y hemoglobina glucosilada. Esto tiene un especial interés en los pacientes con diabetes de tipo 2 (no insulinodependiente), 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 con tratamiento (6 kg, frente a 4 kg 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) (2).

### **EFECTOS ADVERSOS**

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.

- Efectos digestivos: reblandecimiento de las heces, deposiciones líquidas (15%), heces grasas (30%), aumento de las deposiciones (20%), manchas aceitosas (17-27%), urgencia (22%) o incontinencia fecal (8%), hemorroides (9,6%), dolor o calambres abdominales, flatulencias, náuseas y vómitos.

Estos síntomas pueden limitar el tratamiento en muchos pacientes, aunque en algunos casos suelen desaparecer con el tiempo; parecen estar relacionados con la dosis y la cantidad de grasa en la dieta y son menos frecuentes en pacientes con una dieta rica en fibra <sup>(9)</sup>.

- Reducción de los niveles séricos de vitaminas liposolubles, particularmente la vitamina E, pudiendo ser necesarios suplementos vitamínicos en algunos pacientes (aproximadamente en un 6% de los mismos).
- Otras reacciones adversas (>2%) son: rash, picor, dificultad para respirar, cefalea, fatiga, infecciones urinarias, gripe, irregularidad menstrual,...<sup>(7)</sup>.

- Se ha descrito un infarto de miorcardio en un paciente hiperlipémico tratado con dosis de 180 mg/día, aunque no se ha establecido una relación directa con el uso de orlistat.

### 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 que 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 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 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 (10).

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 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.

En España aparece bajo la denominación de Xenical® (Laboratorios Roche) 120 mg, envase de 84 cápsulas, su dispensación se debe realizar bajo prescripción médica y no está financiado por la Seguridad Social. Siendo su precio de 16.055 ptas. (11)

# Bibliografía

- Drent ML, Van der Veen EA. Lipase inhibition: a novel concept in the treatment of obesity. Int J Obes relat Metab Disord 1993; 17:241-4.
- McNeely W, Benfield P. Orlistat. Drugs 1998; 56 (2):241-9.
- Van Gaall LF, Broom JI, Enzi G, et al. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose- ranging study. Eur J clin Pharmacol 1998; 554:125-32.
- Zhi J, Melia AT, Eggers H, et al. Review of limited systemic absorption of orlisitat, a lipase inhibitor, ini healthy human volunteers. J Clin Pharmacol 1995; 35:1103-8.
- Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. Lancet 1998; 352:167-73.
- Caterson ID. Obesity and its management. Aust Presc 1999; 22(1):12-6.
- Tonstad S, Pometta D, Erkelens DW, et al. The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. Eur J Clin Pharmacol 1994; 46:405-10.
- 8) Reitsma JB, Cabezas MC, de Bruin TWA, et al. Relationship between improved postprandial lipemia and low-density lipoprotein metabolism during treatment with tetrahydrolipstatin, a pancreatic lipase inhibitor. Metabolism 1994; 43:293-9.
- Hauptman JB, Jeunet FS, Hartman D. Initial studies humans with the novel gastrointestinal lipase inhibitor tetrahydrolipstatin. Am J Clin Nutr 1992; 55:309S-313S.
- Orlistat, Gare a la precipitation! La Revue Prescrire 1999; 19(194):243-5.
- 11) Xenical. Ficha técnica. Laboratorio Roche.

# MEDICAMENTOS GENÉRICOS (JUNIO 1999)

Aciclovir EFG	200 mg 800 mg Crema 5% Crema 5%	25 comprimidos 35 comprimidos 2 gramos 15 gramos
Alopurinol EFG	300 mg	30 comprimidos
Alprazolam EFG	0,25 mg 0,50 mg 1 mg 2 mg	30 comprimidos 30 comprimidos 30 comprimidos 30 ó 50 comprimidos
Ambroxol EFG	15 mg / 5 ml	frasco 200 ml
Amoxicilina EFG	250 mg / 5 ml 500 mg 750 mg	120 ml suspensión 12 cápsulas 16 sobres 12 comprimidos
Atenolol EFG	50 mg 100 mg	30 ó 60 comprimidos 30 ó 60 comprimidos
Captopril EFG	25 mg 50 mg 100 mg	60 comprimidos 30 comprimidos 15 comprimidos
Carbamazepina EFG	200 mg 400 mg	50 ó 100 comprimidos 30 ó 100 comprimidos
Cefaclor EFG	125 mg / 5 ml 250 mg / 5 ml	100 ml suspensión
Cefonicid EFG	1 g IM	vial 2,5 ml
Cimetidina EFG	200 mg 400 mg	60 comprimidos 30 comprimidos
Ciprofloxacino EFG	250 mg 500 mg 750 mg	10 ó 20 comprimidos 10 ó 20 comprimidos 10 comprimidos
Clotrimazol EFG	100 mg 500 mg Crema 1% Soluc. tópica 1% Polvo 1% Crema vaginal 2%	6 compr. vaginales 1 comprimido vaginal 30 gramos 30 mililitros 30 gramos 20 gramos
Diclofenaco EFG	50 mg 100 mg	40 comprimidos 20 comprimidos 12 supositorios
Diltiazem EFG	60 mg	30 ó 60 comprimidos
Enalapril EFG	5 mg 20 mg	10 ó 60 comprimidos 28 comprimidos
Famotidina EFG	20 mg 40 mg	20 comprimidos 10 comprimidos
Fluoxetina EFG	20 mg	14 ó 28 cápsulas
Flutamida EFG	250 mg	50 ó 84 comprimidos
Furosemida EFG Gemfibrozilo EFG	20 mg 600 mg 900 mg	5 ampollas 60 comprimidos 30 comprimidos
Indapamida EFG	2,5 mg	30 comprimidos
Metronidazol EFG	250 mg	20 comprimidos
Naproxeno EFG	500 mg	40 comprimidos
Nifedipino Retard EFG	20 mg	40 ó 60 comprimidos
Nimodipino EFG	30 mg	30 ó 100 comprimidos
Nitrendipino EFG	20 mg	30 comprimidos
Norfloxacino EFG	400 mg	14 comprimidos
Piroxicam EFG	20 mg	20 comprimidos
Ranitidina EFG	150 mg 300 mg	28 comprimidos 14 ó 28 comprimidos
Timolol EFG	0,25% 0,50%	Colirio

El Boletín Informativo de Medicamentos es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de Atención Primaria de la Comunidad Autónoma de Murcia, cuyo único objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos, bajo la supervisión de las Comisiones del Uso Racional del Medicamento. Cualquier profesional interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a:

### Unidad de Farmacia: CARTAGENA

Secretaría de la Comisión de Uso Racional del Medicamento Gerencia de Atención Primaria de Cartagena Telf. 968 50 68 85 - Ext.: 233 C/. Cabrera, s/n. 30203 CARTAGENA

### Unidad de Farmacia: LORCA

Secretaría de la Comisión de Uso Racional del Medicamento Gerencia de Atención Primaria de Lorca Telf. 968 46 89 00 C/. Floridablanca, 1 30800 LORCA

### Unidad de Farmacia: MURCIA

Secretaría de la Comisión de Uso Racional del Medicamento Gerencia de Atención Primaria de Murcia Telf. 968 39 48 06 C/. Escultor Sánchez Lozano, nº 7, 2ª planta 30005 MURCIA