

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 8, n.º 3 • mayo - junio 2010



Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Orlistat de venta libre y efectos adversos
- Colchicina: un viejo medicamento de margen terapéutico estrecho

Orlistat de venta libre y efectos adversos ■

El orlistat es un inhibidor de las lipasas gastrointestinales autorizado para el tratamiento de la obesidad, junto con medidas dietéticas. Fue comercializado en España a finales de los años noventa con la especialidad Xenical®, que contiene 120 mg de orlistat y disponible sólo como medicamento de prescripción.¹ A principios de 2009 se aprobó la especialidad Alli®, con la mitad de la dosis de orlistat (60 mg), de venta sin receta y que es objeto de publicidad dirigida al público.² La descripción de nuevos efectos adversos y de interacciones ha motivado que las autoridades reguladoras revisaran sus datos de toxicidad.

■ Mecanismo de acción y eficacia

El efecto del orlistat se debe a que al inhibir las lipasas gastrointestinales, **disminuye la absorción digestiva de las grasas de la dieta** y aumenta su excreción por las heces. La reducción del peso se debe al déficit calórico resultante y no tiene efecto anoréxico.

El orlistat a dosis de 120 mg tres veces al día, junto con una dieta hipocalórica, ha mostrado una pérdida media de peso al año de unos 2,9 kg más frente a pla-

cebo. En un ensayo clínico en 3.305 adultos obesos, añadir orlistat (120 mg tres veces al día) a los cambios de estilo de vida redujo el riesgo de progresión a diabetes de 9% a 6,2%, pero no se sabe si estos efectos beneficiosos se mantienen a largo plazo, ni si reducen la mortalidad.³

Los resultados de dos ensayos clínicos en adultos obesos o con sobrepeso mostraron que a los seis meses, los tratados con orlistat (60 mg tres veces al día) junto con una dieta hipocalórica habían perdido una media de 2,3 kg más de los 2,1 kg que se conseguía perder con las medidas dietéticas solas. Sin embargo, los pacientes incluidos tenían un alto grado de adherencia al tratamiento y no se conoce su eficacia en la población general no seleccionada. Tampoco se sabe cuál es la respuesta en los pacientes después de este período.

■ Toxicidad

Los efectos adversos más frecuentes del orlistat son gastrointestinales, relacionados con la falta de absorción de grasas: mancha oleosa, flatulencia y dolor abdominal, urgencia fecal, heces grasosas y oleosas, aumento del número de deposiciones e incontinencia fecal. Estos efectos son más frecuentes cuando se ingieren grandes cantidades de lípidos. Aunque estos efectos no son graves, son frecuentes e incómodos, y

los pacientes deben estar informados antes de iniciar el tratamiento. También se ha descrito ansiedad, que podría estar relacionada con los efectos gastrointestinales.⁴

El orlistat está contraindicado en pacientes con **síndrome de malabsorción o colestasis**, y no se recomienda durante la **gestación** ni la **lactancia**.

El orlistat puede interferir en la absorción de **vitaminas liposolubles** (A, D, K y E) y de algunos fármacos. Aunque en los ensayos no se observaron cambios en las concentraciones de vitaminas, se recomienda que los pacientes tratados tomen un suplemento multivitamínico. Está contraindicado el uso concomitante de orlistat y ciclosporina porque puede disminuir las concentraciones plasmáticas de **ciclosporina**. También está contraindicado el uso de orlistat con **warfarina** o con otros anticoagulantes orales, a causa de una reducción de la absorción de vitamina K. El orlistat puede reducir las concentraciones plasmáticas de **amiodarona** y puede ser necesario ajustar la dosis. No se recomienda el uso concomitante de orlistat y **acarbosea**. En caso de diarrea intensa por orlistat en una mujer que toma un **contraceptivo oral**, es necesario un método contraceptivo adicional.

A finales de 2009, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) había recibido 45 casos notificados de **hipotiroidismo** y otras alteraciones tiroideas (que reflejarían una reducción de la absorción de levotiroxina) en pacientes con hipotiroidismo tratados simultáneamente con levotiroxina y orlistat.⁵ También se habían notificado 12 casos de convulsiones en pacientes tratados con **antiepilépticos** (que reflejarían el mismo tipo de interacción) y 23 de **pancreatitis** (que sería un efecto adverso del orlistat). La EMA recuerda que se ha descrito deterioro de la función renal por **hiperoxaluria**. Estos datos de seguridad motivaron la actualización de las fichas técnicas de las especialidades que contienen orlistat para incluir esta información.⁶ Asimismo se recomienda que:

- Los pacientes con enfermedad renal deberían consultar con su médico antes de empezar el tratamiento con orlistat, dado que su uso podría producir raramente **hiperoxaluria y nefropatía por oxalato**.
- Los pacientes tratados con **levotiroxina** deberían consultar con su médico antes de iniciar el tratamiento con orlistat, porque cuando se administran de manera concomitante puede reducir el control del hipotiroidismo. Esto podría ser debido a una disminución de la absorción de sales de yodo o de levotiroxina o de ambas. Puede ser necesario tomar

estos medicamentos en diferentes momentos para reducir el riesgo de interacción, o incluso ajustar la dosis de levotiroxina.

- El orlistat puede reducir la absorción de los **antiepilépticos** y aparecer convulsiones durante el tratamiento concomitante. Los pacientes tratados con un antiepiléptico, como el ácido valproico o la lamotrigina, deberían consultar con su médico antes de iniciar el tratamiento con orlistat. Hay que vigilar a los pacientes, y si se producen cambios en la frecuencia o en la gravedad de las convulsiones, se debe considerar administrar ambos fármacos en diferentes momentos.

Dado que Alli® es un medicamento de venta sin receta, los farmacéuticos deben conocer esta información para poder aconsejar adecuadamente a los usuarios y estén alerta con el fin de identificar posibles efectos adversos.

En cuanto al riesgo de **lesiones hepáticas graves** asociado al uso de orlistat, diferentes autoridades reguladoras, tras evaluar los ensayos clínicos y los datos postcomercialización concluyeron que no hay datos suficientes para tomar ninguna decisión reguladora. Las fichas técnicas de Xenical® y de Alli® ya incluyen una advertencia sobre el riesgo de hepatitis, colelitiasis, y aumento de transaminasas y fosfatasa alcalinas, y se recomienda a los pacientes que presenten algún signo, como ictericia, prurito o dolor de estómago, deberían suspender el tratamiento y consultar con su médico. Sin embargo, han anunciado que vigilarán todas las reacciones adversas asociadas al orlistat.

Notificaciones recibidas en el SEFV

Hasta finales de junio de 2010 el SEFV ha recibido un total de 105 notificaciones por orlistat, que corresponden a 181 sospechas de reacciones adversas. La mayoría son trastornos gastrointestinales (37%), seguidos de los neurológicos, como cefalea (12%), los cutáneos (9,4%) y los hepatobiliares (8%). En Cataluña se han recibido 14 notificaciones, todas por Xenical®.

Conclusiones

Los ensayos clínicos indican que en las personas obesas y motivadas, el tratamiento con orlistat más una dieta hipocalórica produce una reducción modesta del peso y no modifica de manera significativa los factores de riesgo cardiovascular. Este efecto tan limitado

se produce a expensas de una elevada incidencia de efectos adversos gastrointestinales, como la urgencia y la incontinencia fecal, y de un coste no despreciable. Además, puede dar lugar a una disminución de la absorción de vitaminas liposolubles y puede interaccionar con otros fármacos. La venta sin receta y la falta de supervisión médica puede dar lugar a una mala utilización del fármaco y expone a más personas a sus efectos adversos frecuentes y a un riesgo de déficit nutricional no diagnosticado. Dada la eficacia marginal y transitoria del orlistat en el tratamiento de

la obesidad, hay que promover una dieta razonable, actividad física adaptada y un apoyo personalizado.

Bibliografía

- 1 Tratamiento de la rinitis alérgica. Orlistat. *Butll Inf Ter SCS* 1999;11:23-24.
- 2 Over-the-counter medicines: in whose best interests? *Lancet* 2009;373:354.
- 3 Over-the-counter weight loss with orlistat? *Drug Ther Bull* 2009;47:125-27.
- 4 Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf* 2008;31:53-65.
- 5 Orlistat sans ordonnance: interactions, pancréatites, néphropathies, etc. *Rev Prescrire* 2010;30(317):187.
- 6 Orlistat safety update. *Drug Safety Update* 2010;3:4-5.

Colchicina: un viejo medicamento de margen terapéutico estrecho ■

La colchicina (Colchicine Houde®, Colchimax®) es un fármaco antimitótico que se utiliza desde hace décadas principalmente en el tratamiento del ataque agudo de gota. Tiene un estrecho margen terapéutico y por tanto un riesgo elevado de toxicidad y de interacciones potencialmente graves. Además, la intoxicación aguda con colchicina, ya sea por sobredosificación relativa o accidental es relativamente frecuente, muy grave e incluso mortal.¹ El uso de la colchicina en el ataque agudo de gota se considera cuando los fármacos antiinflamatorios están contraindicados o no se toleran.²

Los efectos adversos más frecuentes de la colchicina son los vómitos y la diarrea. Son los primeros signos de toxicidad y con frecuencia se utilizan para determinar la suspensión del tratamiento, dada la falta de estudios adecuados para determinar la dosis óptima de colchicina en el ataque de gota. La toxicidad digestiva puede preceder otros efectos menos frecuentes y graves como la miopatía, la rabdomiólisis, las neuropatías, la insuficiencia multiorgánica y la supresión de la médula ósea. Los pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal o hepática tienen más riesgo de toxicidad grave con el uso de la colchicina.²

Dado que la colchicina se metaboliza principalmente por el CYP3A4, los fármacos que inhiben esta enzima pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas y por tanto potenciar su toxicidad. También se incrementan los niveles plasmáticos con la administración concomitante de inhibidores de la glicoproteína P, que pueden aumentar la absorción gastrointestinal de colchicina.^{1,2} Se han descrito casos de toxicidad en pacientes que recibían colchicina y eritromicina, claritromicina, ciclosporina, estatinas, verapamilo y diltiazem, antirretrovirales u otros.³

Aunque su toxicidad es bien conocida, en los últimos años diferentes agencias reguladoras han ido publicando informaciones sobre los riesgos de la colchicina motivadas por la notificación de sospechas de reacciones adversas graves. En octubre de 2008 la agencia australiana de medicamentos revisó las notificaciones de colchicina y recordó a los prescriptores el riesgo de interacciones y reacciones graves.⁴ En cuatro casos de toxicidad grave, tres de ellos mortales, los pacientes habían recibido claritromicina de forma concomitante. En julio de 2009, la FDA informó de 169 casos de reacciones adversas mortales en relación con el uso de colchicina. En 117 de los casos las dosis de colchicina estaban en margen terapéutico, pero el 51% de los pacientes tomaba también claritromicina.⁵

En noviembre de 2009, la agencia británica revisó el riesgo de sobredosificación grave y mortal con colchicina.⁶ Las manifestaciones iniciales de la sobredosificación de colchicina, que se pueden presentar durante las primeras 24 horas tras la ingesta, incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. La diarrea puede ser abundante y provocar alteraciones electrolíticas y shock hipovolémico. Otras manifestaciones como confusión, arritmias cardíacas, insuficiencia renal o hepática, dificultad respiratoria, hiperpirexia y depresión medular pueden aparecer hasta una semana después. En casos graves estos síntomas progresan a insuficiencia multiorgánica, aplasia medular, convulsiones, coma, rabdomiólisis y coagulación intravascular diseminada.

El manejo de la intoxicación por colchicina es sintomático y requiere medidas de apoyo general, con monitorización constante de los signos vitales y de parámetros bioquímicos y hematológicos, hasta entre 6 y 12 horas después de la ingesta. Se debe considerar la administración de carbón activado, pero ni la hemodiálisis ni la hemofiltración aumentan la eliminación de colchicina.⁶

La preocupación por la toxicidad de la colchicina ha condicionado que desde hace unos años diferentes

guías de prescripción recomienden dosis más bajas y con intervalos más largos de administración en el ataque de gota, aunque sin datos procedentes de ensayos clínicos.^{7,8}

Recientemente, ha habido nuevas evidencias que apoyan estas recomendaciones. Los resultados de un ensayo clínico mostraron que la eficacia del tratamiento a dosis bajas (1,2 mg iniciales, seguidos de 0,6 mg una hora después –dosis total de 1,8 mg–) era similar a la del tratamiento tradicional con dosis altas (1,2 mg iniciales, seguidos de 0,6 mg cada hora durante 6 horas –dosis total de 4,8 mg–); en un 38% y 33% de los pacientes respectivamente, se conseguía una disminución del dolor del 50% a las 24 horas, frente a un 16% con placebo.⁹ Además, los efectos adversos gastrointestinales fueron menos frecuentes en los pacientes tratados con dosis bajas (26%, frente a 77% con dosis altas) y no presentaron efectos adversos graves. Estas dosis más bajas han sido las aprobadas por la FDA.⁵ En Australia las dosis recomendadas de colchicina en el ataque de gota son de 1 mg seguido de 0,5 mg una hora después (dosis máxima de 1,5 mg por curso de tratamiento) y se recomienda no repetir el tratamiento hasta como mínimo tres días después.³

Recientemente, en el SEFV se han recibido las notificaciones de dos casos mortales de sobredosificación accidental con colchicina por una posible confusión en la interpretación de la posología que figura en el prospecto, uno de ellos en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña. A raíz de estos hechos, y con el objetivo de prevenir nuevos casos, la Agencia Española de Medicamentos ha iniciado una evaluación de la relación beneficio-riesgo de la colchicina. Esta revisión ha dado lugar a la elaboración de una nota informativa advirtiendo de su toxicidad, factores de riesgo, interacciones farmacológicas y de los síntomas de alerta

de sobredosificación, y el anuncio de la actualización de las fichas técnicas y de los prospectos.¹⁰

Los problemas de toxicidad con la colchicina y los nuevos datos sobre su eficacia a dosis más bajas en el ataque agudo de gota, ponen de manifiesto la necesidad de evaluar la relación beneficio-riesgo de los medicamentos viejos, especialmente cuando éstos pueden plantear una amenaza para la salud de los pacientes por su estrecho margen terapéutico.

Recuerden que para colaborar en conseguir un uso más seguro de los medicamentos hay que notificar las sospechas de reacciones adversas, incluidas las producidas por errores de medicación, en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña.

Bibliografía

- 1 Dukes MNG (dir). *Meyler's Side Effects of Drugs*, 15th ed. Amsterdam: Elsevier; 2006.
- 2 Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010;375:318-28.
- 3 Consultado 12 julio 2010. Disponible en: http://www.nps.org.au/health_professionals/publications/nps_radar/2010/may_2010/brief_item_colchicine
- 4 Fatal interactions and reactions with colchicine: beware CYP3A4 inhibitors. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2008;27(5):18.
- 5 Consultado 12 julio 2010. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm174382.htm>
- 6 Colchicine: reminder on risk of serious and fatal toxicity in overdose. *Drug Safety Update* 2009;3(4):5-6.
- 7 Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1372-4.
- 8 Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312-24.
- 9 Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1060-8.
- 10 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Colchicina: casos de sobredosis graves por errores de medicación. Nota informativa, 4 de agosto de 2010. Ref: 2010/11. http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2010/NL_2010-11_colchicina.pdf

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director David Elvira.

Comité editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria García, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

Subscripciones i baixas: en la direcció de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Depòsit Legal B-6420-2003



www.gencat.cat/salut