



Sibutramina: ¿se justifica su utilización en el tratamiento de la obesidad?

La sibutramina es un fármaco aprobado recientemente en Argentina y otros países para el tratamiento de la obesidad. Sin embargo, informes de efectos adversos (varios de ellos mortales) han conducido a: su suspensión temporal en Italia¹, al pedido de retiro del mercado en EEUU por organizaciones no gubernamentales² y a una revisión de su seguridad por las Agencias de Medicamentos de varios países³.

La sibutramina está emparentada químicamente con las anfetaminas y como éstas tienen un efecto supresor del apetito. Su mecanismo de acción y el de sus metabolitos activos consiste en el bloqueo de la recaptación de noradrenalina y serotonina. La sibutramina es metabolizada por el citocromo P450 isoenzima CYP3A4, de manera que los fármacos que inhiben la enzima, como el ketoconazol, eritromicina, cimetidina, nifedipina y verapamilo podrían incrementar sus niveles plasmáticos.

Resultados de los ensayos clínicos controlados (ECC)

Una revisión⁴ de 12 ECC doble ciegos de al menos 24 semanas de duración mostró que en todos ellos se comparaban los efectos sobre la pérdida de peso de la dieta más sibutramina versus la dieta y placebo. En ninguno de los mismos se evaluaron los efectos del medicamento sobre las complicaciones o la mortalidad cardiovascular asociada con la obesidad. Tampoco se realizó ningún estudio que comparara el nuevo medicamento con otros fármacos ya existentes y aprobados para el tratamiento de la obesidad.

Los pacientes que recibieron dieta más sibutramina durante 6 a 12 meses perdieron entre 3 y 9,1 kg más que los que recibieron dieta y placebo. Sin embargo, una vez suspendido el tratamiento, los pacientes que recibieron la sibutramina tuvieron una ganancia más rápida de peso.

Pese a la disminución del peso observada en los pacientes que recibieron sibutramina, no se registró una disminución de la presión arterial (como podría suponerse) sino que, por el contrario, en varios de estos ensayos clínicos se **observó un aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca** fácilmente explicable por el mecanismo de acción similar a la anfetamina del fármaco.

Como es bien conocido, la pérdida de peso en pacientes obesos disminuye los niveles de glucemia y lípidos plasmáticos. Sin embargo, en los estudios de sibutramina no se observaron beneficios en el control de la glucosa sérica ni sobre los niveles de colesterol total ni LDL, aunque sí una caída de las concentraciones de triglicéridos en la mayoría de los ECC.

En un análisis de los efectos adversos registrados durante la realización de los ECC, realizado por la Food and Drugs Administration (FDA), se observó que en los pacientes que recibían el fármaco **fueron significativamente más frecuentes las cefaleas, sequedad bucal, insomnio, hormigueos, mareos y nerviosismo**. Todos ellos son dosis dependientes y resultan similares a los observados con el uso de las anfetaminas. Un 5,4% de los pacientes abandonaron los estudios debido a este tipo de reacciones adversas.

Farmacovigilancia, organizaciones no gubernamentales y agencias reguladoras

El 19 de marzo de 2002, Public Citizen² (organización no gubernamental norteamericana, defensora de los derechos de los consumidores) petitionó ante la FDA



el retiro inmediato del mercado de la sibutramina (Meridia®) debido a que desde su comercialización en 1998 había sido asociada a 29 muertes y cientos de reacciones adversas graves. La información brindada por Public Citizen muestra que en ese periodo de tiempo, solamente en EEUU, se notificaron 397 reacciones adversas graves, 152 pacientes requirieron hospitalización y 143 presentaron arritmias. De las 29 muertes, 19 se debieron a causas cardíacas, incluyendo 10 personas menores de 51 años, tres de las cuales eran mujeres de menos de 30.

Dos semanas antes del pedido de Public Citizen, la sibutramina había sido suspendida temporariamente en Italia debido a 2 muertes de causa cardíaca y decenas de efectos adversos. Únicamente en el Reino Unido y Francia se había informado 103 reacciones graves, incluyendo dos muertes en Gran Bretaña. En Canadá se habían notificado 28 reacciones adversas, cuando las autoridades sanitarias decidieron realizar, en colaboración con otros países, una revisión de la seguridad de la sibutramina.³

En junio de 2002, la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) finalizó la reevaluación de la eficacia y riesgo de la sibutramina, que se había originado por pedido de Italia. En su comunicado, la Agencia Europea no establece cambios a la autorización inicial de comercialización, considera que el perfil riesgo-beneficio continua siendo positivo y mantendrá a la sibutramina bajo una revisión regular.⁵

Obesidad y su tratamiento

Un paciente se considera obeso cuando su índice de masa corporal* (IMC) es de 30 kg/m² o más. Se sabe que las disminuciones del 5-10% del peso corporal tienen efectos beneficiosos sobre factores de riesgo tales como presión arterial, lípidos plasmáticos y glucemia; sin embargo, hasta el momento ningún tratamiento, sea o no farmacológico, ha demostrado disminuir el riesgo de morbimortalidad de causa cardíaca en los pacientes obesos, principal objetivo del tratamiento.

Para aquellos pacientes con el legítimo derecho de buscar la reducción de peso con un objetivo puramente cosmético, cualquier intervención, farmacológica o no, debería estar libre de riesgos y los fármacos actualmente disponibles no lo están.

De acuerdo a recomendaciones francesas y americanas⁶⁻⁸, pueden lograrse pérdidas prolongadas de peso (de alrededor del 10% del inicial) combinando

dieta (reducción de 500-1000 kcal diarias en la ingesta calórica), ejercicios regulares y técnicas conductuales.

Las mismas recomendaciones sostienen que el objetivo principal de la terapéutica farmacológica de la obesidad debería ser ayudar a mantener la pérdida de peso en el tratamiento prolongado. El uso de fármacos sólo debería considerarse cuando las medidas no farmacológicas han fallado en pacientes con IMC por encima de 30, ó 25 si existen problemas clínicos y un riesgo elevado de morbilidad. Los tratamientos farmacológicos de más de tres meses de duración sólo deben ser utilizados en aquellos pacientes que respondieron durante el periodo inicial.

Consideraciones finales

La sibutramina combinada con medidas dietéticas permite alcanzar disminución del peso en periodos cortos de tiempo (6-12 meses), y ni su eficacia ni su seguridad ha sido evaluada en tratamientos a largo plazo.

De la misma forma que con otros métodos para reducir el peso, los efectos de la sibutramina disminuyen o desaparecen cuando se suspende su administración y la ganancia de peso puede ser más rápida que en los que no recibieron el fármaco.

Vistos los resultados de los ECC de sibutramina que documentan su incremento de la presión arterial y frecuencia cardíaca, y los informes de reacciones adversas graves muchas de ellas mortales, nada hace suponer que estos riesgos puedan ser justificados por el beneficio potencial de su leve efecto sobre el peso corporal. Como se sostiene en la revista Prescrire, una reconocida publicación independiente, pensamos que la sibutramina no tiene actualmente lugar en el tratamiento de la obesidad

Productos con sibutramina en venta en Argentina⁽⁹⁾:

Aderan® (Roemmers)

Composición: cada cápsula de 10 mg contiene: sibutramina clorhidrato monohidrato 10 mg. Cada cápsula de 15 mg contiene: sibutramina clorhidrato monohidrato 15 mg. **Presentaciones:** envases con 30 cápsulas.

Ipomex® - Ipomex® 15 (Amstrong Syncro)

* El índice de masa corporal (IMC) se obtiene de dividir el peso en kg por la altura en metros al cuadrado. El criterio diagnóstico de obesidad más comúnmente usado es un IMC de 30 kg/m² o más. Esto está basado en estudios epidemiológicos que muestran un incremento de la mortalidad cardiovascular por encima de ese valor.



Composición: cada cápsula contiene: Ipomex(r): sibutramina clorhidrato monohidrato 10 mg; Ipomex(r) 15: sibutramina clorhidrato monohidrato 15 mg. **Presentaciones:** envases con 30 cápsulas.

Raductil® 10 - Raductil® 15 (Abbott)

Presentación: envases con 30 cápsulas

Sacietyl® (Finadiet)

Presentación: cápsulas 10 mg, envases con 30; cápsulas 15 mg, envases con 30.

Guillermo R. Prozzi

Bibliografía

- 1- Anon. Sibutramine safety review. WHO Drug information 2002;16:26-27
- 2- Public Citizen Online. Petition to FDA to ban the diet drug sibutramine (MERIDIA) (HRG Publication #1613). March 19, 2002. <http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=7160>
- 3- Health Canada investigates safety of MERIDIA® (Sibutramine). March 27, 2002. Disponible en URL: http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2002/2002_21e.htm
- 4- Anon. Sibutramine. Prescrire International 2001;10:140-144
- 5- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/306502en.pdf>
- 6- National Institutes of Health - National heart, lung and blood institute «Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults» 1998:258. Disponible en URL: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_home.htm
- 7- Guide pratique pour le diagnostic, la prévention, le traitement des obésités en France. Diabetes Metab 1998;24(S 2):10-42
- 8- Recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement des obésités en France. Diabetes Metab 1998;24(S 2):3-9
- 9- Vademecum Vallory 2002. 33a Edición. Ed. Medimedia Argentina, 2002.