

### ¿Qué es la sibutramina y cuál es la evidencia que avala su utilización?

La sibutramina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, y también de dopamina, aunque con menor potencia. Fue sintetizada en 1980 para desarrollarla como antidepresivo, pero se observó que los pacientes que la utilizaban bajaban de peso y no tenían los beneficios antidepresivos esperados, por lo que su uso cambió de dirección. Recientemente, la FDA la aprobó como alternativa en el tratamiento de la obesidad. Los mecanismos de acción todavía no están claros pero se cree que estos neurotransmisores están involucrados en el control de la ingesta de alimentos a nivel cerebral favoreciendo la saciedad, y el control de la temperatura, aumentando las reacciones catabólicas en el tejido adiposo y muscular, con la consiguiente pérdida de peso.<sup>1,2</sup>

En ensayos clínicos controlados aleatorizados de sibutramina vs. placebo se evaluaron los efectos de distintas dosis de la droga (1, 5, 10, 15, 20 y 30 mg) acompañando una dieta hipocalórica y actividad física.<sup>3-5</sup> Los parámetros evaluados fueron la pérdida de peso expresada en kg y en porcentaje con respecto al basal, y la proporción de pacientes que pudo mantener el 25%, 50% y 100% del peso perdido al final del período de intervención.

La mayoría de los trabajos presentados hasta hoy son de menos de 6 meses de seguimiento y solo en dos de ellos, los pacientes fueron seguidos durante 12 meses. En todos, en general, se incluían pacientes de ambos sexos, de entre 18 y 65 años de edad, con un índice de masa corporal (IMC o BMI en inglés) de 27 a 40, sin otras comorbilidades, con una gran voluntad para cumplir una dieta hipocalórica muy restrictiva junto con actividad física.

En ningún estudio hubo diferencias en el descenso de peso alcanzado con 1 ó 5 mg de sibutramina o con placebo. Los grupos que recibían de 10 a 30 mg disminuyeron de peso en forma significativa con respecto al control, con mayores efectos adversos para los que recibieron 20 mg o más. Hubo una tendencia hacia mayor efecto con mayores dosis sin significancia estadística.

En los estudios que duraron entre 8 y 12 semanas, los grupos que recibían 10-20 mg de sibutramina reducían 5 a 7,5 kg de peso (5 a 9,5% del peso inicial), mientras que el placebo 1,5-3,5 kg (1,3 a 4,3%) ( $p < 0,001$ ). (Otra observación interesante es que uno de ellos transcurrió durante las fechas de tres fiestas importantes Día de Gracias, Navidad y Año Nuevo, en las evaluaciones relacionadas con estas fechas los pacientes del grupo sibutramina mantenían el peso, en cambio los del grupo control subieron de peso).

Los trabajos que se diseñaron para un seguimiento de 6 meses mostraron resultados similares, tomando 10-15 mg de sibutramina las mujeres disminuyeron 6,9 a 7,7% de su peso en comparación a 0,7% en el grupo placebo, y los hombres redujeron el 7,5% y ganaron el 0,1% de su peso respectivamente ( $p < 0,001$ ). A los 6 meses redujeron el 10% de su peso el 16% y 28% de los pacientes que tomaban 10 y 15 mg de sibutramina y ningún paciente del grupo control.<sup>4</sup>

En el trabajo de Apfelbaum,<sup>6</sup> de un año de duración, la proporción de pacientes que alcanzó a disminuir el 5% de su peso en los grupos sibutramina 10 mg y placebo fueron el 87% y 35% respectivamente (NNT=1,9), y la reducción del 10% del peso fue del 60% y 22% (NNT=2,6). La proporción de pacientes que pudo sostener el 100%, 50% y 25% de la pérdida de peso fue de 75%, 95% y 96% para el grupo que recibió sibutramina, y de 42%, 73% y 80% para los pacientes del grupo placebo, respectivamente. ( $p < 0,001$ ). El NNT para mantener el 100% de la pérdida de peso fue de 3. Este es el único trabajo donde los pacientes fueron estudiados luego de cuatro meses de finalizar la intervención, observándose que recuperaban el peso rápidamente al suspender la medicación activa.

En otro estudio de características similares y un año de seguimiento, el 65% de los pacientes que recibió 15 mg de sibutramina redujo el 5% de su peso corporal, comparado con el 29% del grupo placebo (NNT=2,7). El 39% de los pacientes del grupo sibutra-

mina redujo un 10% su peso corporal en comparación del 8% del grupo placebo (NNT=3,2).

Un gran problema en todos estos trabajos fue la gran tasa de abandono de pacientes, entre 15 y 50%, y en muchos de ellos las causas no fueron suficientemente aclaradas. De los casos documentados la mayoría de los pacientes dejaba el estudio por no encontrar la respuesta esperada. En general se observó que los pacientes que luego de cuatro semanas de sibutramina tenían una pérdida de peso >1% de su peso basal, tenían una respuesta satisfactoria posterior, pero esto aún no puede tomarse como indicador de pronóstico ya que no se observó en todos los estudios.

### Rol de las morbilidades concomitantes

La obesidad se asocia frecuentemente a hipertensión arterial (HTA), diabetes y dislipemias, y se potencia con ellas como factor de riesgo para la enfermedad vascular.

Algunos trabajos que evaluaron los beneficios en diabéticos no insulino-dependientes y dislipémicos demostraron que la sibutramina reduce el peso en forma significativa, sin perjudicar estas condiciones. También disminuyó los valores de glucemia, hemoglobina glicosilada, colesterol total, LDL, triglicéridos y ácido úrico, y aumentaba la HDL, pero sin diferencias significativas con el placebo. En los diabéticos el descenso de peso fue menor que en los obesos sin diabetes.<sup>1,2,7,8</sup> Un meta-análisis analiza los resultados de cuatro trabajos que comparan sibutramina y placebo durante 6 meses, en relación a la distribución de la grasa corporal total (grasa corporal y visceral valorado por TAC). Se reportó que 15 mg de sibutramina diaria disminuían significativamente el tejido celular subcutáneo abdominal (17%) y la grasa visceral (22%) ( $p=0,04$ ), principales indicadores de riesgo cardiovascular de la obesidad.<sup>9</sup>

En relación a la hipertensión los datos son menos claros porque los resultados en los distintos estudios,<sup>1,2,10</sup> en general de menos de 8 semanas de seguimiento, son contradictorios. Mientras algunos reportan una disminución de la TA diastólica acompañando al descenso de peso, otros no observan cambios. En trabajos con más seguimiento los resultados revelan incrementos significativos de la TA. En todos los estudios se menciona la presencia de taquicardia.

No hay trabajos hasta ahora que evalúen los efectos de la droga en relación a la morbimortalidad, tanto relacionada a la obesidad como la secundaria a la HTA, diabetes, dislipidemias. Tampoco hay trabajos que muestren que la relación entre sibutramina y la corrección del lipidograma o la glucemia es independiente a la dieta y el ejercicio. Debemos esperar nuevos resultados para aclarar estos interrogantes.

### Comparación con otros fármacos para el manejo de la obesidad

En un estudio clínico aleatorizado<sup>11</sup> que compara la sibutramina con la dexfenfluramina, se observó una reducción del peso de 2,9; 4,1 y 5,2 kg para los grupos placebo, dexfenfluramina 15 mg y sibutramina 10 mg respectivamente en dos semanas de seguimiento. ( $p < 0,001$ ) para sibutramina vs. placebo y ( $< 0,005$ ) para dexfenfluramina vs. placebo). La pérdida de peso fue algo mayor con sibutramina, que también produjo menos efectos adversos que la dexfenfluramina. (recordemos que esta droga ya fue retirada del mercado por provocar hipertensión pulmonar y valvulopatías). Hasta la fecha ningún trabajo compara sibutramina con orlistat.

### Efectos adversos

En general tiene muy buena tolerancia, los más comunes son

sequedad bucal, anorexia, insomnio, constipación y cefalea. La sibtramina se asocia a hipertensión y taquicardia pero se cree que se da solo en dosis más altas que las recomendadas y se limita a un subgrupo de pacientes cuya causa se está estudiando. Si aparecen estos efectos la terapia debe suspenderse.

## Contraindicaciones

HTA no controlada, enfermedad coronaria, arritmias, insuficiencia cardíaca, antecedentes de ACV, alergia conocida a la sibtramina, insuficiencia renal o hepática severa, glaucoma de ángulo estrecho. No ha sido evaluada en niños, lactancia ni embarazadas.

## Interacciones farmacológicas

No debe administrarse junto a otros inhibidores de la recaptación para prevenir un potencial síndrome serotoninérgico o crisis hipertensiva. Tampoco conviene darla junto a descongestivos o antitúxicos. No hubo interacciones con alcohol, anticonceptivos, hipoglucemiantes orales, o betabloqueantes. Los fármacos que utilizan su misma vía metabólica son la eritromicina y el ketoconazol. No se ha estudiado el uso concomitante con otros agentes para el tratamiento de la obesidad, ni junto a ansiolíticos, antidepresivos o antipsicóticos.

## Forma de uso. Farmacocinética

Las dosis recomendadas son 10 o 15 mg por día. Se comienza con 10 mg y se espera una caída del peso corporal >1% del peso inicial a las cuatro semanas. Si esto no sucede se aumenta a 15 mg o se discontinúa el tratamiento. No se recomiendan dosis ma-

yores a 15 mg por día. Antes y durante el tratamiento, se deben controlar la TA y frecuencia cardíaca. Si aumentan y se considera riesgoso para el paciente debe suspenderse el tratamiento.

La administración con las comidas no cambia su biodisponibilidad. Se metaboliza en el hígado a nivel del citocromo P450 dando lugar a las formas activas M1 y M2. El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima de las formas activas es de 2,5 a 3,6 hs, y no se altera con dosificación múltiple. La vida media aproximada es de 16 hs y no se altera en insuficiencia renal pero si en falla hepática severa.

## Conclusión

La sibtramina es una droga recomendada para el tratamiento de la obesidad, asociada a una dieta de bajas calorías y actividad física, en pacientes con o sin factores de riesgo coronarios. Estudios de un año de duración demostraron que fue más efectiva que el placebo para bajar de peso y mantener el descenso en forma sostenida mientras se usa la droga. Una vez suspendida la medicación los pacientes recuperan el peso.

Ahora debemos preguntarnos sobre la posibilidad de aplicar esta medicación en nuestro consultorio. Los pacientes seleccionados serán obesos de ambos sexos con TA normal o HTA controlada que tengan motivación para adherirse a una dieta hipocalórica y actividad física en forma sostenida. Pese a que no abundan los pacientes que reúnan estas condiciones, los que las cumplan se verán beneficiados. Una ventaja frente al orlistat es el costo: el monto anual de la droga para un paciente que toma 10 mg/día de sibtramina es de \$544, mientras el tratamiento con orlistat a la dosis recomendada de 360 mg/día (pocas veces cumplida por intolerancia digestiva y precio) cuesta \$1950. Aún no está aclarado si la sibtramina disminuye el riesgo de enfermedad vascular y qué sucede a largo plazo. Esperamos poder resolver estas inquietudes a la brevedad.

**Dr. Diego Terceiro** [ Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital italiano de Buenos Aires ]

### Bibliografía

1. McNeally and Goa. Sibutramine. A review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* 1998; Dec;56(6):1093-1124.
2. Luque and Rey. Sibutramine: A serotonin-norepinephrine ReuptakeInhibitor for the treatment of Obesity. *Ann. Pharmacother* 1999;33:968-978.
3. Weintraub M et al. Sibutramine in weight control: A dose-ranging, efficacy study. *Clin. Pharmacol Ther.* 1991. Sep 50; 37; 865.
4. Bray GA et al. Doubled-blind randomized placebo-controlled trial of sibutramine. *Obes. Res* 1996. May; 4:263-270.
5. Jones SP et al. Sibutramine hydrochloride: weight loss in overweight subjects [abstract no. 0234]. *Int. J. Obes.* 1994; 18 Suppl. 2:61.
6. Apfelbaum M. et al. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: efficacy and tolerability of sibutramine vs placebo. *Am. J. Med.* 1999;106:179-84.
7. Griffiths J. et al. Sibutramine in the treatment of overweight non-insulin dependent diabetics, [abstract]. *Int. J. Obes.* 1995;19 Suppl. 2:41.
8. Lean MEJ et al. Sibutramine in the treatment of obese patients with dyslipidaemia [abstract no P662]. *Int. J. Obes.* 1998 Aug; 22 Suppl. 3: S270.
9. Van Gaal et al. Sibutramine and fat distribution: is there a role for pharmacotherapy in abdominal/visceral fat reduction?[abstract]. *Int. J. Obes. metab. Disord.* 1998 Aug;22 Suppl 1:S38-40; discussion S41-42.
10. Hazenberg BP et al. Sibutramine in the treatment of the obese subject with hypertension [abstract]. *Int. J. Obes.* 1996; 20(4):156.
11. Kelly F et al. Sibutramine hydrochloride vs dextenfluramine: weight loss in obese subjects [abstract no. 0235]. *Int. J. Obes.* 1994; 18 Suppl. 2:61.

## Relevamiento Iberoamericano de Recursos Humanos y Organizaciones en Atención Primaria de la Salud

**Regístrese**



Organizado por la Asociación Argentina de Medicina Familiar

> Informes y registro:

[www.foroaps.org](http://www.foroaps.org)