



HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA



Vol. 2, Nº 7/2001

SIBUTRAMINA

Luaces Vidal F*, Rausell Rausell V**, García Reina L*, Martínez de Guzmán M***

* FIR III. H. U. "Virgen de la Arrixaca" ** Farmacéutico de Atención Primaria de Murcia *** Farmacéutica Hospital Mesa del Castillo.

INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha convertido en una enfermedad crónica de alta prevalencia en el mundo desarrollado, siendo capaz de incrementar la gravedad de gran número de patologías a las que va asociada, entre las que destacan diabetes del tipo 2, hipertensión arterial e hiperlipidemia. También constituye un factor de riesgo demostrado para diversos tipos de tumores y guarda cierto grado de relación con el desarrollo de osteoartritis, apnea del sueño, gota y litiasis biliar. Todo ello hace que esta enfermedad tenga importantes repercusiones económicas (del 2-7% del gasto sanitario) y sociales ¹.

Frente a toda esta problemática nos encontramos hasta el momento actual con pocas alternativas terapéuticas, siendo el tratamiento convencional consistente en modificar hábitos de vida (dieta y ejercicio) a menudo insuficiente. Los fármacos utilizados han sido principalmente anorexígenos de acción central adrenérgicos (anfetamina, anfepromona, fenproporex) y serotoninérgicos (fenfluramina y dexfenfluramina), estando ambos grupos retirados del mercado por la Agencia Española del Medicamento debido a sus graves efectos adversos. El grupo de antidepresivos de nueva generación inhibidores de la recaptación de serotonina supuso una esperanza, pero su eficacia se limita a 8 semanas de tratamiento, recuperando posteriormente el peso la mayoría de los pacientes. Finalmente se ha intentado atacar la absorción de nutrientes (concretamente las grasas a las que se considera más directamente relacionadas con el aumento de peso) con el orlistat, inhibidor de la lipasa pancreática, que combina pobres resultados (tan sólo limita el 30% de la absorción de grasa procedente de la dieta) con molestos efectos secundarios (principalmente esteatorrea) ^{2,3}.

Recientemente se ha comercializado en España la sibutramina, que puede aportar novedades en este campo. Su mecanismo de acción se basa en el incremento de noradrenalina y de serotonina a nivel central, teniendo efecto anorexígeno (por su actuación sobre receptores β_1 , β_2 , $5TH_2$) y efecto termogénico (parece ser que se debe a su efecto sobre receptores β_3) ^{1,4}.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial consiste en 10 mg diarios por las mañanas (con o sin comidas), si no se manifiestan resultados a las 4 semanas de tratamiento se puede aumentar la dosis a 15 mg, no recomendándose dosis superiores por el riesgo de aumentar la incidencia de efectos secundarios cardiovasculares ⁴.

- **Embarazadas:** no se recomienda, no hay datos en humanos.
- **Niños y adolescentes:** no recomendado en menores de 16 años.
- **Ancianos:** no hay datos suficientes para indicar su uso en mayores de 65 años aunque en los ensayos no hubo necesidad de reajustar dosis en este grupo.
- **Insuficiencia renal:** no hay necesidad de reajustar dosis en insuficiencia leve o moderada. En insuficiencia renal grave está contraindicado.
- **Insuficiencia hepática:** pese a que es metabolizado en el hígado no hay necesidad de reajustar dosis en insuficiencia leve o moderada. En insuficiencia hepática grave está contraindicado.

EFICACIA CLÍNICA

Existe relación entre pérdida de peso y dosis al menos en el rango de 1 a 30 mg/día. La eficacia ha sido demostrada en ensayos clínicos realizados en pacientes obesos con o sin patologías asociadas.

En un estudio controlado realizado sobre 322 pacientes obesos con hiperlipidemia, en el grupo de la sibutramina el 42% de los pacientes experimentó una reducción de peso \geq al 5%, en el 12% de ese mismo grupo la reducción fue \geq al 10%, mientras que en los pacientes que tomaban placebo esas pérdidas fueron experimentadas tan solo por el 8% y el 3% del grupo ($P \leq 0,05$) ⁵.

Las diferencias frente al placebo fueron todavía más marcadas en otro estudio en el que se incluyeron 159 pacientes sometidos a una dieta hipocalórica muy restrictiva (220-800 kcal/día), un 86% de los tratados con sibutramina había experimentado una reducción de al menos el 5% en su peso corporal frente al 55% de los tratados con placebo ($P < 0,01$) ¹.

En otro estudio se analizó la capacidad de la sibutramina de mantener la pérdida de peso durante 24 meses, para ello de un grupo de 605 pacientes obesos tratados previamente (durante 6 meses) con sibutramina asociada a dieta hipocalórica se aleatorizó a 467 pacientes (los cuales habían experimentado una pérdida de peso superior al 5% durante esos 6 meses) a recibir sibutramina (10 mg/día) o placebo durante otros 18 meses. El 43% de los tratados con sibutramina mantuvieron el 80% o más de la reducción de peso frente al 16% de los tratados con placebo ¹.

SEGURIDAD

Los ensayos clínicos han demostrado la seguridad del tratamiento, no obstante está asociado a diversos efectos secundarios de entre los cuales destacan tanto por su frecuencia como por su relevancia los cardiovasculares, especialmente la hipertensión arterial que aumenta de 1 a 3 mmHg, si bien en algunos ensayos este aumento ha alcanzado los 10 mmHg. Sobre el SNC: insomnio, irritabilidad, dolor de cabeza. Efectos GI: anorexia, estreñimiento. En el hígado elevación de transaminas y fosfatasa alcalina. Otros efectos secundarios menos frecuentes son psicosis, rash, trombocitopenia...^{1,4,6}.

Dado que existen aumentos significativos clínicamente de la presión arterial deberán hacerse frecuentes controles de estos parámetros y suspenderse el tratamiento en los siguientes supuestos⁶:

- 1) Aumento de 10 lpm de la frecuencia cardíaca en reposo.
- 2) Aumento de 10 mmHg de la presión arterial (sistólica o diastólica).
- 3) En pacientes hipertensos previamente controlados si la presión excede de 145/9 mmHg en dos medidas consecutivas.

CONTRAINDICACIONES

- 1) Historial previo de trastornos alimentarios importantes (anorexia o bulimia).
- 2) Coadministración con agentes serotoninérgicos, IMAO o depresores centrales del apetito.
- 3) Insuficiencia cardíaca congestiva, infarto, arritmias o enfermedad de arterias coronarias.
- 4) Insuficiencia renal o hepática severa.
- 5) Hipertensión previa mal controlada⁵.

Administrar con precaución en pacientes con historial de hipertensión o glaucoma de ángulo estrecho.

INTERACCIONES

Presenta interacciones con supresores centrales del apetito por adición de efectos farmacológicos.

Aumenta el riesgo de desencadenar síndrome serotoninérgico si se administra con dextrometorfano, dihidroergotamina, ergotamina o fentanilo.

La eritromicina provoca una inhibición de su mecanismo con lo que puede elevar los niveles plasmáticos de sibutramina.

Durante el tratamiento con sibutramina deben usarse con precaución los productos descongestivos y preparados antigripales (efedrina, oximetazolina...), ya que elevan la presión arterial y por tanto pueden potenciar el efecto secundario más frecuente de la sibutramina⁶.

CONCLUSIONES

La sibutramina ha demostrado su seguridad y eficacia en ensayos controlados frente a placebo. Su mayor logro es que además de ser anorexígeno tiene efecto termogénico lo cual es fundamental para contrarrestar el descenso del metabolismo basal asociado a toda dieta hipocalórica.

El inconveniente principal que presenta el fármaco es el efecto rebote al finalizar el tratamiento, de hecho las pérdidas de peso más significativas se producen durante los 3 primeros meses, y los ensayos se han realizado durante un plazo máximo de 2 años, por tanto se ignoran las consecuencias de un tratamiento a más largo plazo. Además, es importante recalcar que la sibutramina debe ir siempre acompañada de una dieta hipocalórica, que requiere controles frecuentes de la tensión arterial y que es un tratamiento de elevado precio.

Por tanto podemos concluir que no es la solución definitiva pero viene a cubrir un vacío terapéutico en el tratamiento de la obesidad, además del apoyo psicológico que proporciona al paciente que se ve reforzado por el efecto del fármaco, sin embargo como en todo nuevo medicamento es necesario realizar más estudios para conocer su eficacia a largo plazo.

PRESENTACIONES

Reductil® 10 mg, 28 cápsulas, 13.695 ptas.
15 mg, 28 cápsulas, 15.750 ptas.
Dispensación con receta médica.
No financiado por el Sistema Nacional de Salud.

BIBLIOGRAFIA

1. Panorama Actual del Medicamento 2001 May; 25(243): 387-398.
2. Campbell ML, Mathys ML. Pharmacological options for the treatment of obesity. Am J Health Syst Pharm 2001 Jul 15; 58(14): 1301-8.
3. Heine RJ. Drug therapy for management of obesity. Lancet 2001 Apr 21; 357 (9264): 1287-8.
4. McNeely W, Goa KL. Sibutramine. A review of its contribution to the management of obesity. Drug 1998 Dec; 56(6): 1093-124.
5. Dujovne CA, Zavoral JH, Rowe E, Mendel CM, Effects of sibutramine on body weight and serum lipids: a double blind, randomized, placebo-controlled study in 322 overweight and obese patients with dyslipidemia. Am Heart J 2001 Sep; 142 (3): 489-97.
6. Ficha técnica de Reductil®. Laboratorios Knoll. 2001.