

RETIRO DE LA SIBUTRAMINA. UN PASO ATRÁS EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD.

Elsy María Velázquez Maldonado.

Unidad de Endocrinología. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes.

La obesidad es el producto de la interacción de factores ambientales con diversos genes que predisponen a la ganancia de peso, lo cual conduce a un aumento de la ingesta de alimentos asociada a sedentarismo. Actualmente la obesidad se ha convertido en un problema de salud pública que ha alcanzado proporciones epidémicas en las últimas décadas tanto en los países desarrollados como aquellos en vías de desarrollo.^{1,2} Según la Organización Mundial de la Salud, a nivel mundial, aproximadamente 1.600 millones de adultos tienen sobrepeso y 400 millones de ellos son obesos y se estima que para el año 2015 estas cifras aumentarían a 2.300 millones y 700 millones respectivamente.³

En Latinoamérica, la prevalencia varía entre 9,9% y 35,7%⁴ y se relaciona en forma independiente con el estatus socioeconómico, nivel educacional bajo, sedentarismo y los malos hábitos de alimentación⁵. Los grupos más afectados son las mujeres y la población que reside en áreas urbanas⁶. De acuerdo al más reciente reporte de obesidad hecho por la OMS, Venezuela es el vigésimo cuarto país “más gordo del planeta”, al ubicar en 65,2% a nuestra población mayor de quince años con sobrepeso⁷. En una muestra representativa del área urbana de Mucuchíes del Estado Mérida, se demostró que el 80% de la población tenía anomalía en el índice de masa corporal y más del 50% tenían valores anormales de la circunferencia abdominal⁸; estos valores son similares a lo previamente reportado por Bencomo y colab⁹.

La importancia de la obesidad deriva de su

relación con el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y cáncer, lo cual, incide en forma importante sobre la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardio-cerebrovasculares y cáncer, con implicaciones importantes sobre los gastos de la salud del individuo y del Estado. Una pérdida de peso moderada, en el orden del 5-10%, puede resultar en una reducción importante en el riesgo de enfermedades crónicas severas y complicaciones metabólicas de la obesidad¹⁰ por lo que se hace necesario iniciar estrategias terapéuticas que contribuyan al logro de un peso corporal ideal. Es bien conocido que el tratamiento óptimo de la obesidad es el cambio de estilo de vida que incluya una dieta saludable y ejercicio que modifiquen favorablemente los factores de riesgo cardiometabólico; sin embargo, a pesar de estos cambios, muchos pacientes requieren tratamiento farmacológico adicional para lograr una reducción de peso más efectiva. La sibutramina es un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina y serotonina utilizado como un fármaco contra la obesidad para reducir el apetito y promover la pérdida de peso en combinación con dieta y ejercicio; a través de su mecanismo de acción a nivel del sistema nervioso central, promueve un estado de saciedad que conlleva a una disminución de la ingesta de alimentos^{11,12}. Diversos estudios doble ciego y aleatorizados han demostrado su eficacia para perder peso, especialmente cuando se combina con cambios en la alimentación y ejercicio¹³. Sin embargo, este fármaco tiene efectos opuestos sobre los

diversos factores de riesgo cardiovascular; por una parte, puede tener un efecto anti aterogénico como resultado de la reducción de peso con la subsiguiente mejoría de la resistencia a la insulina, metabolismo de la glucosa, dislipidemia y marcadores de inflamación. Por otra parte, como consecuencia de su efecto simpático-mimético a nivel periférico, induce un aumento en la frecuencia cardíaca y atenúa la reducción de la presión arterial atribuible a la reducción de peso; también puede prolongar el intervalo QT, por lo cual, puede favorecer el desarrollo de arritmias¹⁴.

Este último efecto contraindica su administración en pacientes con enfermedad coronaria establecida, enfermedad vascular cerebral previa, insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas. El estudio STORM (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance) demostró que la administración de sibutramina durante 6 meses se asoció con una reducción significativa de peso en el 77% de los pacientes, sin embargo, este estudio se asoció con diversos efectos adversos¹⁵.

Para el momento de su aprobación en 1997, se demostró que este agente inducía un aumento de la frecuencia cardíaca y cambios mínimos en la presión arterial, sin embargo, la EMA (European Medicines Agency) propuso la realización de un estudio clínico post marketing para evaluar el riesgo cardíaco; con este objetivo se realizó el estudio SCOUT (Sibutramine Cardiovascular OUTcomes), el cual fue diseñado como un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado para evaluar el efecto del tratamiento con sibutramina (10mg OD) sobre el desarrollo de eventos cardiovasculares en individuos obesos y con sobrepeso con factores de riesgo para desarrollar un evento cardiovascular. Este

estudio incluyó 10742 individuos mayores de 55 años con historia de enfermedad cardiovascular manifiesta o diabetes mellitus tipo 2 (97% tenían enfermedad cardiovascular, 88% tenían hipertensión y 84% tenían DM2).

Los resultados finales de este estudio indican que los pacientes bajo tratamiento con sibutramina a largo plazo (5 años) tienen un aumento de 16% en el riesgo para desarrollar un evento cardiovascular (ataque cardíaco no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, necesidad de resucitación post paro cardíaco y muerte) comparado con placebo, con una pérdida de peso 2,5% mayor que el placebo después de 60 meses de tratamiento¹⁶.

En relación a los resultados de este estudio, la EMA dictaminó el retiro de este fármaco del mercado europeo en enero del 2010 al considerar que los efectos adversos de la sibutramina sopesaban sus beneficios. Por otra parte, la FDA (Food and Drug Administration, USA) también postula que este agente no causa suficiente pérdida de peso como para justificar sus riesgos cardiovasculares. En respuesta a los resultados del estudio SCOUT, de la decisión de la EMA y del postulado de la FDA, la empresa farmacéutica Abbott recientemente tomó la decisión de retirar este fármaco del mercado norteamericano, lo cual ha sido ampliamente ratificado en Venezuela y resto del mundo. En consecuencia, el tratamiento farmacológico de la obesidad ha dado un retroceso por lo que es imperiosa la necesidad de buscar nuevos agentes farmacológicos que sean más efectivos, seguros y que ayuden a solventar el problema del individuo obeso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Technical Report Series. Geneva: World Health Organization; 2000. Report No 894.
2. Friedrich MJ. Epidemic of obesity expands its spread to developing countries. *JAMA*. 2002; 287:1382-6.
3. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity>.
4. Filozof C, Gonzalez C, Sereday M, Mazza C, Braguinsky J. Obesity prevalence and trends in Latin-American countries. *Obes Rev* 2001;2:99-106.
5. Monteiro CA, Conde WL, Lu B, Popkin BM. Obesity and inequities in health in the developing world. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1181-1186.
6. Monteiro CA, D'A Benicio MH, Conde WL, Popkin BM. Shifting obesity trends in Brazil. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:342-346.
7. [//www.vivirsalud.com/2008/03/11/ranking-de-los-paises-mas-obesos/](http://www.vivirsalud.com/2008/03/11/ranking-de-los-paises-mas-obesos/)
8. Becerra Leal AV, Torres, A, Valery L, Arata-Bellabarba, G, Velázquez-Maldonado, E. Prevalencia del síndrome metabólico en la población urbana de Mucuchies, Mérida, Venezuela. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2009;7:16-22.
9. Bencomo M, Velazquez-Maldonado, E, Arata-Bellabarba, G, Villarroel V. Componentes del síndrome plurimetabólico en tres poblaciones de los Andes Venezolanos. *Rev ALAD* 2002;10:85-93.
10. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992;16:397-415.
11. Mitchell JE, Gosnell BA, Roerig JL, de Zwaan M, Wonderlich SA, Crosby RD, et al. Effects of sibutramine on binge eating, hunger, and fullness in a laboratory human feeding paradigm. *Obes Res*.2003;11:599-602.
12. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A. The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23:1016-24.
13. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatment for obesity: orlistat, sibutramina, and rimonabant. *Lancet* 2007, 369:71-77.
14. Scheen AJ. Cardiovascular risk-benefit profile of sibutramine. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10:321-34.
15. Jammers WPT, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S et al for the STORM Study group. Effects of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. *Lancet* 2000;356:2119-2125.
16. Torp-Pedersen C, Caterson I, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, on behalf of the SCOUT Investigators. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J* 2007;28:2915-292.