

# Sibutramina

MARIÁN CARRETERO

Vocal de Distribución del COF de Barcelona.

Sibutramina es un inhibidor específico de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Posee un mecanismo de acción dual y novedoso ya que favorece una menor ingesta de alimentos por estímulo de la saciedad y favorece el aumento del gasto energético. Estudios clínicos controlados con placebo, de hasta 6 meses de duración, han demostrado que sibutramina es un fármaco eficaz para perder peso de forma mantenida en pacientes obesos.

Las dietas hipocalóricas suelen ser eficaces para conseguir una pérdida de peso en la mayoría de los casos pero la dificultad radica en mantener esa pérdida sin volver a recuperar peso.

Sibutramina es una opción muy adecuada en pacientes obesos en los que la dieta y la actividad física solas han sido ineficaces o inadecuadas. Su uso no sustituye a la dieta y al ejercicio físico sino que forma parte de un programa integrado de control de peso.

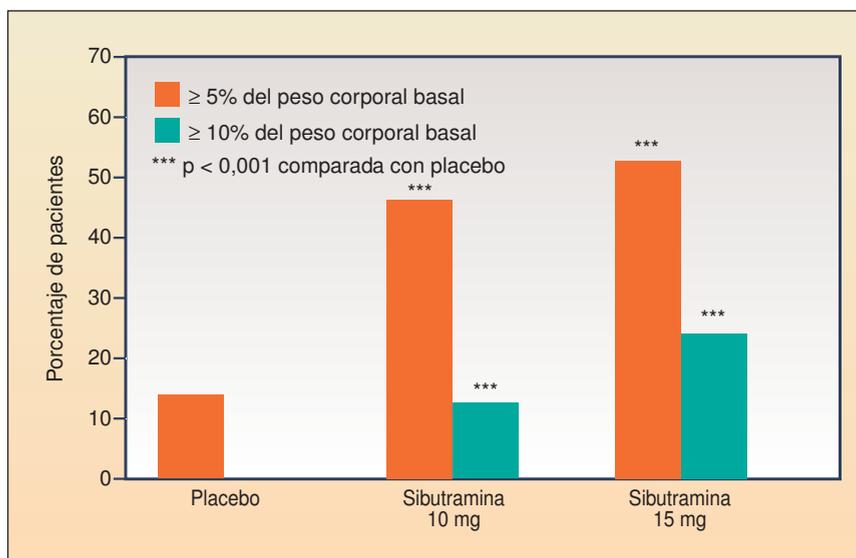
## Farmacología

Sibutramina es un inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT) y noradrenalina (IRSN), efecto mediado por un mecanismo de acción doble: reduce el aporte de alimentos al favorecer las funciones centrales de la noradrenalina y la 5-HT, que ejercen sus efectos a través de los receptores adrenérgicos alfa-1 y beta-1 y los receptores 5 HT 2A/2C. El aumento de gasto de energía también implica

el estímulo de la función de la noradrenalina y la 5-HT, lo que produce un incremento del tono simpático central sobre el tejido adiposo pardo y la activación indirecta de los receptores adrenérgicos beta-3.

Sibutramina es una amina terciaria que se desmetila rápidamente *in vivo* para formar la amina secundaria metabolito 2. Los efectos de sibutramina están mediados predominantemente por estos dos metabolitos farmacológicamente activos.

**Porcentaje de pacientes que perdieron  $\geq 5\%$  y  $\geq 10\%$  del peso corporal basal en el estudio BPI 852**



## Mecanismo de acción

Los neurotransmisores tipo monoamina como NA, 5-HT y, en menor medida, dopamina (DA), están implicados en la regulación de la ingesta de alimentos y del gasto energético. Hay tres mecanismos presinápticos principales mediante los que los agentes farmacológicos pueden estimular la función monoaminérgica central o periférica: estimulación de la liberación, inhibición de la monoamino oxidasa, inhibición de la recaptación.

Sibutramina y los metabolitos 1 y 2 carecen de actividad por un número elevado de receptores de neurotransmisores: serotoninérgicos, adrenérgicos, dopaminérgicos,

cos, muscarínicos, histaminérgicos, glutaminérgicos y benzodiazepínicos. Esto indica que sibutramina no provoca efectos secundarios, ni produce sus efectos farmacológicos mediante una interacción directa con estos receptores.

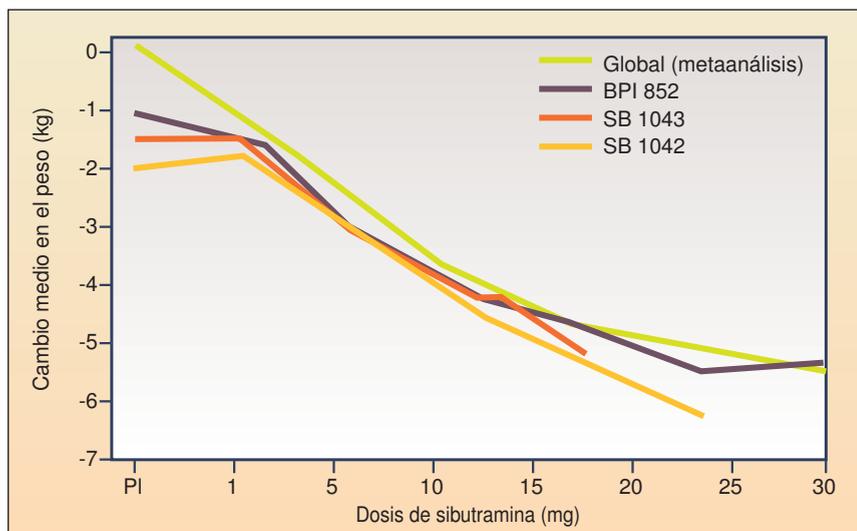
Sibutramina no inhibe la MAO.

#### Farmacocinética

La farmacocinética de sibutramina se ha investigado ampliamente en pacientes y voluntarios sanos. El fármaco es sometido a un intenso metabolismo de primer paso que genera dos metabolitos N-desmetilados M1 y M2 que son responsables de la actividad farmacológica y sobre ellos se han centrado los estudios.

Sibutramina se absorbe de un modo eficiente en el tubo digestivo, siendo metabolizada extensamente en el hígado. Los metabolitos se excretan principalmente por

**Efecto proporcional a la dosis de sibutramina sobre el peso corporal medio desde el momento basal a la semana 12 en los estudios BPI 852, SB 1042 y SB 1043**



la vía renal. En un estudio con radiotrazador en el que se administró sibutramina 10 mg a 6 individuos sanos, el material radiomarcado apareció rápidamente en el

plasma y se eliminó con una semivida de 16 horas. En plasma, este material correspondía a 4 metabolitos formados por desmetilación, hidroxilación y conjugación sucesi-

## Polémica sobre un fármaco prometedor

**E**n el pasado mes de marzo, la Agencia Española del Medicamento (AEM) informó de que las autoridades sanitarias italianas habían ordenado la suspensión cautelar de comercialización en Italia de las especialidades farmacéuticas que contienen sibutramina. Aun así, la Agencia reconoce que el balance beneficio/riesgo de la sibutramina sigue siendo favorable, aunque recuerda que la utilización de este medicamento debe ajustarse estrictamente a la información que incluye la ficha técnica.

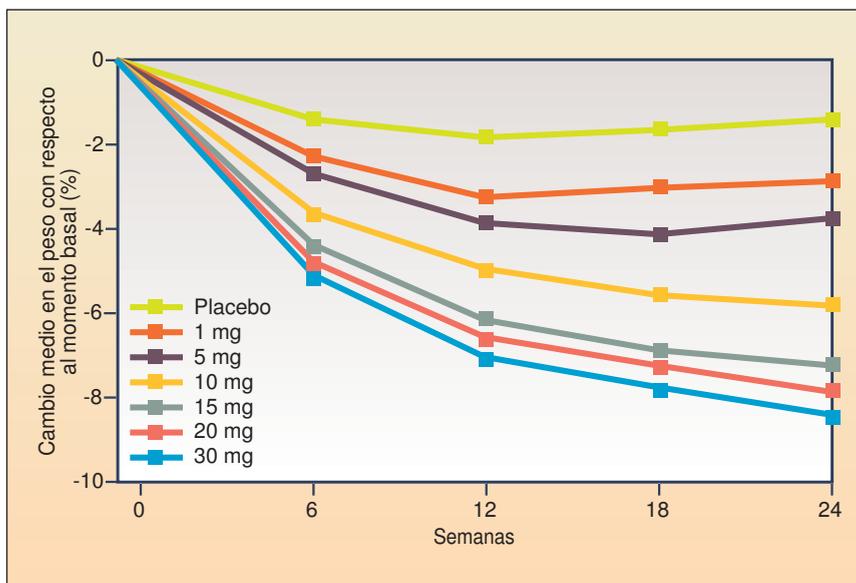
La revisión del perfil toxicológico de sibutramina podría «oscurecer» algo su brillante panorama, ya que existe escasa experiencia clínica en períodos prolongados de tratamiento. No se trata de una sustancia tóxica ni peligrosa de manejar, pero debe administrarse bajo estricto control médico para garantizar su seguridad. Su uso debe siempre tener en cuenta que es una molécula con contraindicaciones en aquellas personas con antecedentes de cardiopatía isquémica y otros trastornos cardiovasculares, así como en el caso de hiperplasia prostática benigna, hipertiroidismo, glaucoma de ángulo estrecho o hipertensión arterial no controlada.

Aunque la Sociedad Española de Nutrición recomienda una reevaluación en cada paciente sobre la administración de la sibutramina, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) considera favorable la relación beneficio/riesgo de este fármaco antiobesidad, siempre que se use correctamente.

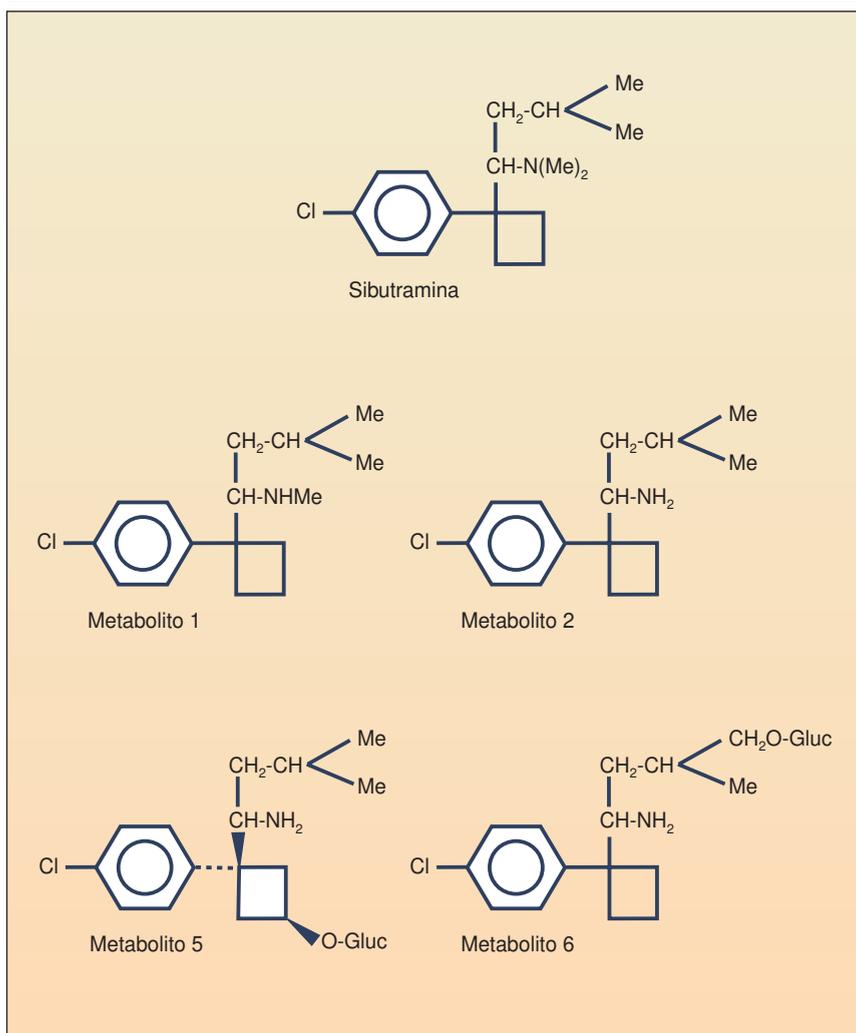
La SEEDO señala que exige una «inmediata» respuesta de la AEM para evitar la alarma social generada, ante la suspensión cautelar por parte de las autoridades sanitarias italianas. Asimismo, afirma que la indecisión es más perjudicial para los pacientes que mantener una postura clara en uno u otro sentido. Esta sociedad recomienda a los pacientes que estén en la actualidad siendo tratados con sibutramina que, ante cualquier duda razonable, consulten con un médico experto en obesidad para la evaluación individual de cada caso. También recuerda que la AEM desaconseja su uso en pacientes con patología vascular grave, hipertensión arterial no controlada y con trastornos psiquiátricos profundos.

Hasta la fecha, se ha utilizado la sibutramina en 9 millones de pacientes en todo el mundo. En nuestro país, desde su comercialización en mayo de 2001, ha sido usado por más de 50.000 pacientes a la dosis de 10 y 15 mg/día. □

**Efecto proporcional a la dosis de sibutramina sobre el porcentaje medio de cambio de peso corporal desde el momento basal durante las 24 semanas del estudio BPI 852**



**Estructuras de los metabolitos principales de sibutramina**



vas.

La excreción se produjo principalmente por vía urinaria (77%), con presencia de cantidades mínimas en heces (8%). En orina, los metabolitos conjugados M5 y M6 fueron los componentes principales, sibutramina sin modificar y los metabolitos M1 y M2 fueron componentes muy minoritarios.

Sibutramina es sometida a un extenso metabolismo de primer paso y se elimina rápidamente. Los metabolitos M1 y M2, responsables de la acción farmacológica del fármaco, muestran una cinética lineal adecuada para una administración única diaria.

Tras la administración de una dosis única de 20 mg de sibutra-

Sibutramina se absorbe de un modo eficiente en el tubo digestivo, siendo metabolizada extensamente en el hígado. Los metabolitos se excretan principalmente por la vía renal

mina, el fármaco se absorbe rápidamente (Tmax medio 1,2 horas) y se metaboliza muy rápidamente (semivida media 1,1 horas). El aclaramiento oral es elevado, aproximadamente 1.750 l/hora y refleja el efecto importante del metabolismo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos M1 y M2 alcanzaron el valor máximo a las 3 horas y se mantuvieron con unas semividas de eliminación de 14 y 16 horas respectivamente. En otros estudios se identificó la proporcionalidad de la dosis de los metabolitos activos para el rango de dosificación de 10-30 mg.

El estado estacionario se alcanza al cabo de 4 días tras la administración de una dosis única diaria de 15 mg de sibutramina y se acu-

mula aproximadamente el doble de ambos metabolitos, lo que resulta coherente con la cinética lineal.

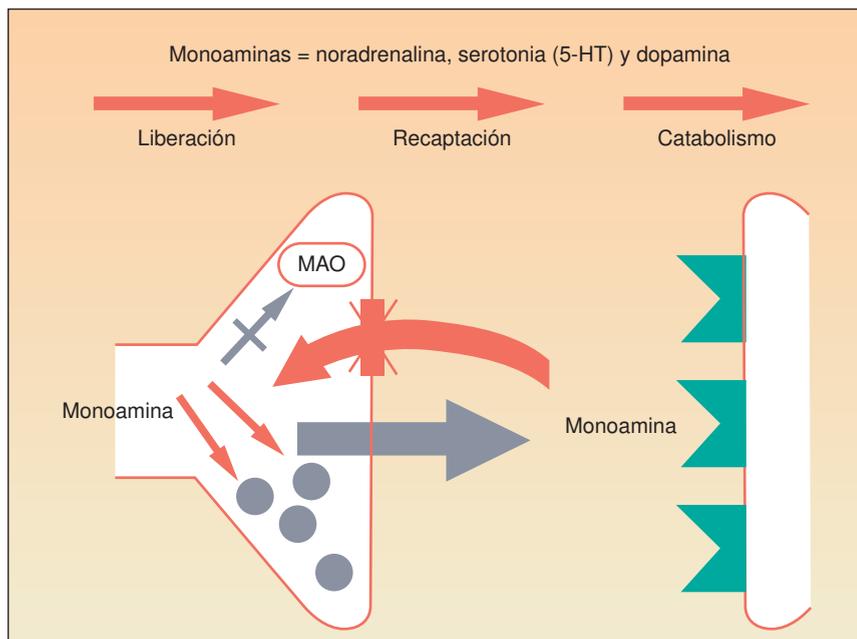
No se encontraron diferencias significativas entre ancianos y jóvenes en la farmacocinética de los metabolitos activos M1 y M2.

Se han encontrado ligeros incrementos en la biodisponibilidad de los metabolitos activos M1 y M2 en individuos con disfunción hepática moderada.

La ingestión simultánea de alimentos con sibutramina no afectó a la cantidad del fármaco absorbido. Se observó cierto retraso en la velocidad de absorción que no afecta a la administración crónica.

La farmacocinética de sibutramina es prácticamente igual en individuos obesos y no obesos. Se observa una cinética lineal y el estado de

**Mecanismos farmacológicos de estimulación de la función de las monoaminas**



La pérdida de peso durante las primeras cuatro semanas de tratamiento predice qué pacientes son los que tienen más probabilidades de beneficiarse del tratamiento a largo plazo

equilibrio se alcanza con la administración de una única dosis diaria.

En estudios estándar *in vitro* se ha demostrado que sibutramina no tiene ningún efecto importante sobre la actividad de las isoenzimas del citocromo P450.

**Eficacia clínica**

Se ha demostrado que sibutramina provoca una pérdida de peso mantenida y relacionada con la dosis en pacientes obesos. La pérdida de peso durante las primeras cuatro semanas de tratamiento predice qué pacientes son los que tienen

más probabilidades de beneficiarse del tratamiento a largo plazo.

Sibutramina tiene efectos clínicos beneficiosos sobre variables secundarias de eficacia, como los niveles de triglicéridos, el cociente cintura/cadera y el perímetro de la cintura. Sibutramina es efectiva en pacientes con trastornos asociados como diabetes e hipertensión. La pérdida de peso inducida por sibutramina puede mejorar el control de la diabetes a largo plazo.

**Seguridad clínica**

Sibutramina se tolera bien en la mayoría de los pacientes, la tasa global de retirada en los pacientes tratados con sibutramina sólo fue ligeramente superior a la detectada en los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los pacientes obesos tratados con sibutramina fueron mujeres (75%) con edades comprendidas entre los 31 y 64 años (85%).

En los estudios de obesidad controlados con placebo, el número de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del orden del 9,4% con sibutramina y 5,9% con placebo.

Los acontecimientos adversos que

aparecieron con más frecuencia con sibutramina, en comparación con placebo, estaban relacionados con sus acciones farmacológicas y fueron sequedad de boca, pérdida de apetito, estreñimiento, insomnio, mareo y náuseas.

La mayoría de los efectos adversos fueron de intensidad leve a moderada y eran compatibles con los acontecimientos que cabía esperar por el perfil farmacológico o las acciones terapéuticas previstas de sibutramina. La mayoría de acontecimientos adversos aparecieron durante las primeras cuatro semanas de tratamiento, con una incidencia decreciente de acontecimientos adversos nuevos. No se observó ninguna interacción por subgrupo demográfico.

La mayoría de acontecimientos adversos fueron de escasa duración y autolimitados. Los acontecimientos adversos con una duración menor de siete días fueron náuseas, mareos, palpitaciones y dismenorrea. Los que duraron más de 28 días fueron la pérdida de apetito y la sequedad de boca.

El perfil de efectos secundarios de sibutramina observado en ensayos clínicos, corresponde mayoritariamente al previsto por la actividad farmacológica del fármaco

como inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

El perfil toxicológico de este fármaco obliga a la adopción de un estricto sistema de control para evitar que puedan surgir efectos adversos indeseables que podrían ser de especial gravedad si no se adoptasen las medidas de seguridad exigibles. □