

Sibutramina: ¿más riesgos que beneficios?

Dr. Álvaro Danza Galdo*

Los informes recientes emitidos por el Ministerio de Salud Pública (MSP) y por agencias reguladoras internacionales en relación a la seguridad y precauciones de uso de Sibutramina nos obligan a realizar algunas reflexiones.

Sibutramina fue aprobada en 1997 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) y en 1999 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), para el tratamiento de la obesidad.

El medicamento debe utilizarse en el marco de un programa integral del tratamiento de la obesidad que incluya modificación de hábitos dietéticos e incremento de la actividad física. Sibutramina debe prescribirse únicamente a pacientes que presentan un Índice de Masa Corporal (IMC) mayor o igual a 30 Kg/m² o bien un IMC mayor o igual a 27 Kg/m² con otros factores de riesgo cardiovascular asociados como diabetes 2 o dislipemia. (1)

Es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, serotonina y dopamina que determina un aumento de la saciedad lo que lleva a una reducción de peso que al año de su administración está en el entorno del 5%. Se puede desarrollar tolerancia a su efecto y se conoce que al suspender el medicamento puede haber aumento de peso de no mantenerse la dieta y el ejercicio. (1-3)

Su perfil de seguridad incluye efectos adversos a nivel cardiovascular, digestivos, neurológicos, entre otros menos frecuentes. Los efectos adversos cardiovasculares son frecuentes, aparecen entre el 1 y 10% de los pacientes que reciben el medicamento. Se constataron ya en los ensayos clínicos de fase II y III. Dentro de éstos se destacan aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. (1-3)

Como consecuencia de los efectos adversos a nivel cardiovascular, la EMA encomendó al laboratorio que patentó el medicamento, la realización de un estudio postcomercialización para evaluar su seguridad cardiovascular. El estudio "Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT)" fue diseñado para evaluar si la pérdida de peso con Sibutramina y tratamiento estándar era más eficaz en reducir el número de eventos cardiovasculares comparado con la pérdida de peso mediante placebo y tratamiento estándar.

El estudio incluyó aproximadamente 10.000 pacientes con 55 años de edad o mayores, con sobrepeso u obesidad con antecedentes de enfermedad cardiovascular o diabetes tipo 2, más un factor de riesgo cardiovascular. Se excluyeron pacientes con un evento coronario agudo, accidente

cerebrovascular recientes o insuficiencia cardíaca no controlada. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir Sibutramina 10 mg/día o placebo. (4,5)

Entre los resultados más relevantes se destaca que en el subgrupo que incluyó los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular y diabetes hubo un aumento estadísticamente significativo del riesgo relativo de morbilidad cardiovascular con Sibutramina (13,9%) respecto al placebo (11,9%) (RR 1,182 IC 95%: 1,024 - 1,354). En el subgrupo de pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular no diabéticos, el aumento del riesgo relativo con Sibutramina estuvo en el límite de la significación estadística (RR: 1,274 IC 95%: 0,915 - 1,774). (4,5)

Por lo tanto, la información que surge del estudio SCOUT indica que el mayor riesgo de eventos cardiovasculares con Sibutramina ocurrió en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2.

Como consecuencia de esta información, la EMA y la FDA han ampliado las contraindicaciones de este medicamento, incluyendo pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arritmias, enfermedad vascular periférica e hipertensión no controlada). Asimismo, se enfatiza la monitorización de la presión arterial y la frecuencia cardíaca durante el tratamiento. El medicamento no debe utilizarse por períodos mayores a un año y debe suspenderse si luego de 3 meses de tratamiento no se obtuvo el objetivo de descender 5 % el peso corporal. Es necesario señalar que muchos de los pacientes expuestos al medicamento en el estudio actualmente lo tendrían contraindicado. (6,7)

Estos efectos adversos ¿son idiosincrásicos, inesperados o se trata de efectos adversos dependientes del mecanismo de acción del medicamento y por lo tanto esperables? Sibutramina, al inhibir la recaptación de noradrenalina se comporta como un simpaticomimético y por lo tanto el aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca son esperables.

Otro aspecto a considerar es que las mismas agencias reguladoras que autorizan el medicamento son las que luego aumentan las contraindicaciones o incluso lo retiran del mercado. En el momento de la comercialización se dispone de más información sobre la eficacia del medicamento, procedente de los ensayos clínicos, que sobre su seguridad. La seguridad del medicamento se pone a prueba una vez comercializado, cuando se exponen a los tratamientos muchos más pacientes que en las etapas previas. Esto enfatiza la necesidad de desarrollar estudios de farmacovigilancia y

de estimular la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos.

Si bien en el periodo de gobierno que finaliza se emitió un Decreto tendiente a promover la farmacovigilancia (8), nuestro país aún está lejos de tener un sistema de información y regulación de los medicamentos que permita una rápida y efectiva retroalimentación positiva entre los profesionales y la entidad reguladora. La información que disponemos sobre notificaciones espontáneas y prescripciones es limitada. La creación del Sistema Nacional Integrado de Salud prevé que el MSP supervise “la política nacional del medicamento” y tenga por objeto “promover su uso racional y sustentable”, todo lo cual aún es una saludable expresión de deseo.

Finalmente, con Sibutramina ocurre algo similar que con otros medicamentos: su eficacia es limitada, se puede desarrollar tolerancia a su efecto y una vez que se suspende es muy probable el aumento de peso de no mantenerse el tratamiento dietético y ejercicio. La población potencialmente beneficiaria es justamente la que tiene mayor riesgo de efectos adversos significativos, por lo tanto, debe hacerse un juicioso balance en cada caso de la ecuación riesgo-beneficio para evaluar si es favorable este tratamiento.

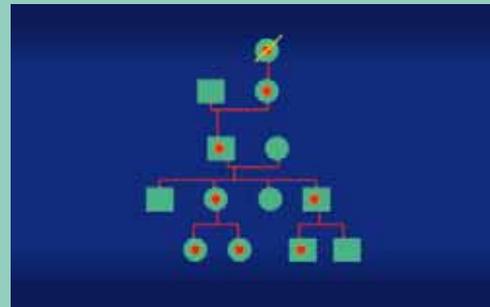
REFERENCIAS

- * Médico especialista en Medicina Interna. Asistente del Departamento de Farmacología y Terapéutica de Clínica Médica. Hospital de Clínica, Facultad de Medicina de la UDELAR.
- (1) Ficha técnica del medicamento. Abbott Laboratories, SA. Madrid. 2000.
 - (2) Kirschner M. Management of Obesity. *Current Respiratory Medicine Reviews* 2008;4:122-30.
 - (3) Kaila B, Raman M. Obesity: A review of pathogenesis and management strategies. *Can J Gastroenterol* 2008; 22:61-8.
 - (4) Torp-Pedersen C, Caterson I, Coutinho W, et al. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J.* 2007;28:2915-23.
 - (5) Maggioni A, Caterson I, Coutinho W, et al. Tolerability of Sibutramine During a 6-week Treatment Period in High-Risk Patients With Cardiovascular Disease and/or Diabetes: A Preliminary Analysis of the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) Trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52:392-402.
 - (6) European Medicines Agency updates on ongoing safety review of sibutramine. Weight-loss medicine assessed over cardiovascular concerns. Press release. 18 december 2009.
 - (7) Follow-Up to the November 2009 Early Communication about an Ongoing Safety Review of Sibutramine, Marketed as Meridia. 21/01/2010. Food and Drug Administration. Disponible en: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety
 - (8) Decreto 57/2006. Disponible en: http://www.presidencia.gub.uy/web/MEM_2006/MSP.pdf

COMISIÓN HONORARIA PARA LA SALUD CARDIOVASCULAR

Área Genética Molecular

Desarrollo de registros genéticos preventivos de población de alto riesgo cardiovascular



PROGRAMA

- Registro genético preventivo de hipercolesterolemia familiar.
- Policlínica de Genética Cardiovascular.
- Diagnóstico genético molecular.

OBJETIVOS

- Desarrollo y evaluación de estrategias orientadas a disminución de la morbi-mortalidad en adultos jóvenes.
- Prevención de la enfermedad coronaria y la muerte súbita.

