



Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla - La Mancha

Vol. II, Nº 7

Año 2.001

SIBUTRAMINA

Martínez Escudero J.A., Ventura López P., Nuñez C. Farmacéuticos de Atención Primaria de Ciudad Real

CODIGO ATC: A08AA

VALORACION TERAPEUTICA: ★ (Nula o muy pequeña mejora terapéutica)

La obesidad es una enfermedad crónica capaz de aumentar la gravedad y la mortalidad asociada a otras enfermedades crónicas como diabetes tipo 2, hipertensión e hiperlipidemia, constituye un factor de riesgo de cáncer colorrectal y de próstata en varones y en mujeres de vesícula, mama, endometrio y ovarios. Parece tener cierto grado de relación con el desarrollo de osteoartritis, apnea durante el sueño, gota y litiasis biliar

Sibutramina, que estructuralmente está emparentada con las anfetaminas, presenta un mecanismo de acción diferente al de éstas, pues se asemeja al de los ISRS ya que actúa inhibiendo la recaptación de monoaminas neurotransmisoras, siendo sus dos metabolitos activos los que desarrollan los efectos. Facilita la reducción del consumo de alimentos al aumentar la sensación de saciedad colaborando de forma significativa a la pérdida de peso el efecto termogénico que atenúa la disminución adaptativa del metabolismo basal que se observa normalmente durante el proceso de adelgazamiento. Cuando se suspende el tratamiento con sibutramina, tiende a recuperarse el peso perdido, siendo los efectos más significativos durante los tres primeros meses de tratamiento que, como cualquier otro tratamiento de la obesidad, debe acompañarse de una dieta y ejercicio adecuados. Su perfil toxicológico, los estudios disponibles son a dos años sin experiencia a largo plazo, y aunque los efectos secundarios no son especialmente graves y es un fármaco no difícil de manejar, debe ser empleado en un programa terapéutico integral para la pérdida de peso, siempre bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de la obesidad. Sibutramina no está financiada por la S.S.

INDICACIONES Y POSOLOGIA (1,2)

Tratamiento farmacológico, dentro de un programa integral, para el control del peso en:

- Obesidad: Pacientes con Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 30 kg/m².
- Sobrepeso: Pacientes con IMC > 27 kg/m², que presenten otros factores de riesgo asociados como diabetes tipo 2 o dislipemia.

Se debe prescribir únicamente a pacientes que no hayan respondido adecuadamente a un régimen apropiado de pérdida de peso (dificultad para conseguir o mantener una pérdida de peso $> 5\%$ en tres meses).

La dosis en adultos se inicia con 10 mg/24h, si no responden de forma adecuada, se puede incrementar a 15 mg/24h. Si sigue sin haber respuesta adecuada (perder menos de 2 kg en 4 semanas), suspender el tratamiento. Son elementos muy importantes a considerar los cambios de presión sanguínea y de frecuencia cardíaca en el ajuste de la dosis.

El tratamiento puede mantenerse siempre que la pérdida de peso no se estabilice por debajo del 5% o que se pierda menos del 5% del peso inicial después de 3 meses de tratamiento. Las experiencias de uso se limitan a periodos de un año y datos sobre dos años de uso son limitados.

MECANISMO DE ACCION (1,2)

Sibutramina actúa como inhibidor de la recaptación de la noradrenalina (73%), serotonina (54%), sin inhibición significativa de la recaptación de la dopamina (16%). Ejerce su acción mediante los metabolitos activos secundarios y primarios (M1 Y M2). Los efectos están relacionados con el incremento de los niveles sinápticos de noradrenalina y serotonina a nivel central. Los efectos termogénicos (gasto de energía) parecen estar relacionados más específicamente con la activación de los receptores β_3 adrenérgicos.

La Sibutramina y sus metabolitos activos carecen de actividad sobre otros receptores (muscarínicos, histaminérgicos, benzodiazepínicos,...), lo que indica que no inducirá efectos secundarios ni produce sus efectos farmacológicos mediante una interacción directa con estos receptores.

FARMACOCINÉTICA (1)

Tras administración por vía oral, la concentración plasmática máxima

de sibutramina se alcanza en 1,2 horas, y la de sus dos metabolitos activos en 3 horas. Los niveles de equilibrio estacionario en 4 días. Se une a proteínas plasmáticas en un 94-97%.

Se metaboliza en hígado, vía citocromo P4503A4, a los metabolitos activos desmetilados M1 y M2. El 85% se excreta en orina en forma de metabolitos sin actividad farmacológica, y el 3% como sibutramina inalterada. La vida media de eliminación de sibutramina es de 1,1 horas y la de sus metabolitos activos de 14 y 16 horas respectivamente.

EFICACIA CLINICA (1,2)

Los estudios se han realizado en pacientes obesos sin (4,5) o con patologías concomitantes [en especial diabetes tipo 2 (6), hipertensión (7) o hiperlipemia (4,6)]. Existe una relación directa entre la pérdida de peso que se obtiene y la dosis (8), siendo la que mejor cociente beneficio/riesgo presenta la de 10 mg/24h, aunque un porcentaje significativo de pacientes no responden adecuadamente a esta dosis pero si a la de 15 mg/24h, sin incremento notable de los efectos secundarios. La pérdida de peso durante las primeras 4 semanas de tratamiento con sibutramina predice que pacientes son los que tienen más probabilidades de beneficiarse del tratamiento a largo plazo (9), alcanzándose la máxima pérdida de peso en 3 meses, que se mantiene durante el período de tratamiento. En pacientes obesos con DM tipo 2, la pérdida de peso con sibutramina se asoció con reducciones medias de 0,6% (en unidades) de HbA1c, y en pacientes obesos con dislipemia, la pérdida de peso se asoció con incrementos en HDL-colesterol del 12-22% y reducciones en los triglicéridos del 9-21%. También se produjo con sibutramina reducción estadísticamente significativa y proporcional a la dosis del cociente cintura/cadera y del perímetro de la cintura (9). Disminuye la sensación de hambre y aumenta la de saciedad (10).

EFFECTOS ADVERSOS (1,2,6)

La mayoría de las reacciones adversas aparecen al principio del tratamiento (4 primeras semanas) disminuyendo su intensidad y frecuencia con el tiempo. En general no son graves y son reversibles:

Muy frecuentes (>10%): Estreñimiento, sequedad de boca,

insomnio.

Frecuentes (1-10%): taquicardia, palpitaciones, aumento de la PA, hipertensión, vasodilatación (sofocos), náuseas, empeoramiento de las hemorroides, aturdimiento, parestesia, cefalea, ansiedad, sudoración, alteraciones del gusto.

Se han descrito los siguientes acontecimientos adversos con significación clínica en casos aislados tratados con *sibutramina*: nefritis intersticial aguda, glomerulonefritis mesangiocapilar, púrpura de Schönlein-Henoch, crisis convulsivas, trombocitopenia, aumento reversible de las enzimas hepáticas, ataque psicótico agudo en paciente con trastorno esquizoafectivo, algunos casos de visión borrosa.

CONTRAINDICACIONES (1,2)

Hipersensibilidad conocida a *sibutramina* o cualquier otro componente del producto. Causas orgánicas de obesidad. Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa. Manía, trastornos bipolares. Síndrome de Gilles de la Tourette. IMAO (uso simultáneo o en las 2 últimas semanas) u otros medicamentos con acción central para el tratamiento de trastornos mentales, o reducción del peso o *triptófano*. Antecedentes de CI, ICC, taquicardia, enfermedad oclusiva arterial periférica, arritmia, enfermedad cerebrovascular. Hipertensión no controlada adecuadamente (<145/90). Hipertiroidismo. Insuficiencia hepática o renal, grave. HPB benigna con retención urinaria. Feocromocitoma. Glaucoma de ángulo estrecho. Drogodependencia (abuso de drogas, medicamentos, alcohol). Embarazo o lactancia. Niños y adultos jóvenes menores de 18 años. Pacientes mayores de 65 años.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES (1)

Hipertensión, medir la presión arterial antes de usar *sibutramina* y luego vigilar sistemáticamente. Uso concomitante con descongestionantes, supresores del apetito antidepresivos, *dihidroergotamina*, *sumatriptán* o fármacos relacionados. Hipertensión pulmonar primaria. Epilepsia. Colelitiasis. Insuficiencia hepática o renal leve o moderada. Valvulopatía.

INTERACCIONES (1)

Sibutramina y sus metabolitos activos se eliminan mediante metabolismo hepático: Inhibidores enzimáticos (pueden aumentar la concentración plasmática de *sibutramina*), *ketoconazol*, *itraconazol*, *eritromicina*, *claritromicina*, *troleandomicina*, *ciclosporina*. Inductores enzimáticos (pueden acelerar el metabolismo de *sibutramina*), *rifampicina*, *fenitoina*, *carbamazepina*, *fenobarbital*, *dexametasona*. Agonistas serotoninérgicos (aumento de serotonina en cerebro y producción del síndrome serotoninérgico, grave), antimigrañosos (*sumatriptán*, *dihidroergotamina*), algunos opiáceos (*pentazocina*, *petidina*, *fentanilo*, *dextrometorfano*), con otros ISRS. Simpaticomiméticos (podrían aumentar la Presión Arterial o la Frecuencia Cardíaca), algunos antitusígenos, anticatarrales y antialérgicos (*efedrina*, *pseudoefedrina*), algunos descongestivos (*xilometazolina*). *Orlistat*®, no hay datos al respecto.

LUGAR EN TERAPEUTICA Y CONCLUSIONES

- 1.- *Sibutramina* es un fármaco razonablemente bien estudiado que viene a normalizar el uso de los ISRS en la obesidad (se estaba utilizando *fluoxetina*, sin tener esta indicación oficialmente aprobada), con datos clínicos que demuestran eficacia, pero con escasa experiencia en períodos prolongados de tratamiento (uno a dos años).
- 2.- Los efectos más significativos se producen durante los tres primeros meses tras los cuales no se aprecian reducciones sustanciales adicionales e incluso se observa cierta tendencia a la recuperación parcial de peso. Cuando se suspende el tratamiento tiende a recuperarse el peso perdido.
- 3.- Existe un elevado porcentaje de retirada de pacientes en los estudios (>40%) lo que plantea dudas sobre su representatividad clínica, ya que no estadística.
- 4.- Su perfil toxicológico (ver contraindicaciones) hace que no deba ser empleada sin ningún tipo de control.
- 5.- *Sibutramina*, debe ser tenida en cuenta dada la falta de moléculas existente para el tratamiento de la obesidad.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Monografía de Reductil®. Laboratorio Knoll. 2001.
- 2.- Nuevos Medicamentos en España: Reductil®. *Panorama Actual Med* 2001; **25 (243)**: 387-398.
- 3.- Anon: Sibutramine for obesity. *Med Lett* 1998; **40 (1022)**: 32.
- 4.- Apfelbaun M, Vague P, Ziegler O, Hotin C, Thomas F, Leutenegger E: Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med* 1999; **106**:179-84.
- 5.- Philip W, James T, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman, Rössner S, Saris WHM, Van Gaal L (grupo de estudio STORM): Efecto de sibutramina sobre el mantenimiento de la reducción de peso: un ensayo aleatorizado. *Lancet* 2001; **2**: 75-81.
- 6.- Fujioka K, Seaton TB, Rowe E et al: Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. The Sibutramine/Diabetes Clinical Study Grup. *Diabetes Obesity Metab* **2**: 175-87.
- 7.- McMahon EG, Fujioka K, Singh BN et al: Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 2185-91.
- 8.- Fanghanel G, Cortinas L, Sánchez Reyes K, Berber A: A Clinical trial of the use of sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; **24 (2)**: 144-50.
- 9.- Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM et al: Sibutramine produces dose related weight loss. *Obesity Res* 1999; **7**: 189-98.
- 10.- Walsh KM, Leen E and Lean ME: The effect of sibutramine on resting energy expenditure and adrenaline-induced thermogenesis in obese females. *Obes* 1999; **23 (10)**: 1009-15.

8 Principio Activo	Rango dosis usual	Presentacion Comercial		P.V.P. (ptas/€)	Coste Tto/día (ptas/€)
SIBUTRAMINA	10-15 mg/24 h.	Reductil®	10 mg 28 caps	13.695 / 82,31	489 / 2,94
		“	15 mg 28 caps	15.750 / 94,66	563 / 3,38
Orlistat	120 mg 3 veces día	Xenical®	120 mg 84 cap	15.806 / 95,--	565 / 3,39

No financiadas por la Seguridad Social.

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, González Gero M^a Y, Heredia Checa C, Lloret Callejo M^a A, Martínez Escudero J A, Montero Fernández M^a J, Morales Garrido S, Muñiz Gavilán A, Núñez C, Ventura López P

Dirección Territorial de Castilla la Mancha: Gerencias de Atención Primaria de : Albacete, Alcazar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera y Toledo.

Buzón de Correo: Purificación Ventura López: c/Avda 1º de Mayo, 32.13500 Puertollano (Ciudad Real). Teléfono: 926-42.74.04, Fax: 926-43.14.08. e-mail: pventura@gappu04.insalud.es.

I.S.S.N.: 1576-2416 - D.L.: GU-142-2000 - NIPO: 352-00-071-1