**INFORMACIÓN ACTIVA SOBRE MEDICAMENTOS**

**SIBUTRAMINA: se necesita más información sobre su relación riesgo/beneficio**

*(Mayo de 2002)*

Viviana Correa Salde y Nancy Solá

Centro de Información de Medicamentos

Departamento de Farmacia - Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Nacional de Córdoba

**CONTENIDOS:**

|  |  |
| --- | --- |
| **INTRODUCCIÓN** | **ADVERTENCIAS ESPECIALES** |
| **FARMACOVIGILANCIA** | **REACCIONES ADVERSAS** |
| **¿CUÁL ES LA POSICIÓN DEL LABORATORIO PRODUCTOR?** | **OTRAS CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS** |
| **INDICACIONES TERAPÉUTICAS** | **NOMBRES COMERCIALES DISPONIBLES EN ARGENTINA** |
| **CONTRAINDICACIONES** | **BIBLIOGRAFÍA** |

**INTRODUCCIÓN**

La Sibutramina es un medicamento indicado en el tratamiento de las *“formas severas de obesidad”*, o bien cuando el sobrepeso está asociado a otros factores de riesgo (diabetes tipo 2 o dislipemia), en pacientes que no han respondido previamente a un régimen apropiado de perdida de peso. [[i]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_edn1" \o ")

Este medicamento sólo debe ser administrado como parte integral de una terapia de reducción de peso que incluya modificación de los hábitos de vida e incremento de la actividad física, y bajo vigilancia de un médico con experiencia en el tratamiento de la obesidad. 1,[[ii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_edn2" \o ")

Su acción se ejerce a nivel del sistema nervioso central, inhibiendo la recaptación de noradrenalina, serotonina y dopamina y produciendo de esta forma un efecto saciante del apetito.1

La sibutramina debe ser administrada con precaución en los pacientes con historial de hipertensión y no debe ser recomendada a aquellos que tengan hipertensión no controlada o mal controlada.[[iii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_edn3" \o ")

Además, no debería suspenderse bruscamente, salvo contraindicación formal o ante la aparición de reacciones adversas graves.

Se estima que 8,6 millones de pacientes en más de 70 países en todo el mundo emplearon la sibutramina desde el año 1997.2

A comienzos del mes de marzo fue retirada del mercado italiano debido a la denuncia de dos muertes asociadas a este medicamento.

Hasta el momento ha sido vinculada con 34 muertes (2 muertes por cada 1000 personas tratadas); (28 en EEUU, 2 Italia, 2 Reino Unido, 1 Sudáfrica y 1 en Suiza). 6

Muchas Autoridades Sanitarias en todo el mundo han decidido revisar el uso de la sibutramina, pero no retirarla del mercado y están acompañando toda información de seguridad relativa a este medicamento, solicitando que se denuncie todo efecto adverso vinculado al uso de la misma. 2,[[iv]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_edn4" \o ")

En Argentina se ha incluido a la sibutramina dentro de un listado bajo vigilancia. [[v]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_edn5" \o ")

A espera de más información sobre la seguridad del producto, se recomienda la reevaluación de los pacientes y se aconseja que las personas que deseen someterse a un tratamiento de adelgazamiento acudan a especialistas debidamente formados. Los pacientes que actualmente reciben tratamiento con sibutramina pueden seguirlo tomando. Sin embargo, ante cualquier inconveniente o por alguna duda deben consultar a su médico. Aquellas personas que pueden estar tomando el fármaco sin control médico, se les recuerda que la sibutramina debe ser dispensada con receta médica y tras una evaluación individual y adecuada. 6

Según la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, la obesidad es una enfermedad crónica que debe ser tratada de forma seria y en la mayoría de los casos no requiere medicación, ya que es suficiente con realizar cambios en la alimentación y el estilo de vida.[[vi]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_edn6" \o ")

**FARMACOVIGILANCIA**

Haciendo un repaso de la situación que existe en diferentes partes del mundo, vinculada al uso de la sibutramina, se puede observar que:

   En Italia:

El día 6 de Marzo de 2002, el Ministerio de Sanidad Italiano ha ordenado la suspensión cautelar de la comercialización de sibutramina, después de la notificación de 50 reacciones adversas, de las cuales dos resultaron ser fatales. Esta información, está siendo evaluada para tratar de establecer la relación de causalidad con el medicamento. El sistema Nacional de Farmacovigilancia Italiano, argumenta que el perfil riesgo/beneficio del medicamento necesita ser reevaluado y solicita la opinión al Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos. 1, 2,[[vii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_edn7" \o "),[[viii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_edn8" \o ")

Las personas fallecidas fueron dos mujeres de 28 y 45 años. 6

Dentro de los efectos adversos se observaron problemas gastrointestinales, ansiedad, taquicardia(incremento de la frecuencia cardiaca) e hipertensión (incremento de la presión sanguínea). Además, asociadas a las dos muertes se encontró la presencia de arritmias (frecuencia cardiaca irregular) y paro cardíaco. 4, 6

   En España:

El medicamento se autorizó en abril de 2001 y desde entonces se estima que pueden haber sido tratados unos 50.000 pacientes. 1

La Agencia Española del Medicamento considera que el balance riesgo/beneficio de sibutramina sigue siendo favorable. Pero aclara que su utilización debe ajustarse estrictamente a lo dispuesto en la ficha técnica, y los tratamientos deben realizarse bajo supervisión de un médico experto en el tratamiento de la obesidad. [[ix]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_edn9" \o ")

Según los datos recogidos hasta la fecha por el Sistema Español de Farmacovigilancia no existe una desviación del perfil de seguridad de sibutramina respecto a lo ya conocido y descrito en la ficha técnica del producto. 9

En este país no se han informado casos de muerte, pero sí de reacciones adversas. El Consejo General de Colegios Farmacéuticos advirtió en mayo sobre la escasa experiencia clínica de la sibutramina. 6

   En el Reino Unido:

El fármaco se utiliza desde octubre de 2001. El Departamento de Salud no ha llegado a prohibir su venta, pero la Asociación de Consumidores ha alertado de los peligrosos efectos secundarios para los pacientes, que afectan principalmente a la presión sanguínea y al ritmo cardiaco.6,[[x]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_edn10" \o ")

Se han registrado 212 informes de reacciones adversas asociadas a la sibutramina, de los cuales 93 se consideran graves, según el Ministerio de Salud británico. 6

   En Francia:

Este medicamento fue autorizado para su comercialización el 13 de junio de 2001.

La Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de Productos de la Salud (AFSSAPS por sus siglas en francés), al 15 de Febrero de 2002, ha recibido 99 casos de efectos adversos, 10 de ellos graves, aunque no se ha señalado ningún fallecimiento. Los efectos adversos reportados son los descritos (angor, taquicardia) y han sido mencionados en la autorización para su comercialización. 6,[[xi]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_edn11" \o ")

   En Estados Unidos:

La sibutramina fue aprobada el 22 de noviembre de 1997 y se comenzó a comercializar en febrero 1998. [[xii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_edn12" \o "), [[xiii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_edn13" \o ") Desde la aprobación y hasta el 30 septiembre de 2001, la FDA ha recibido 397 reportes de reacciones adversas severas. De éstas, 152 pacientes fueron hospitalizados y 29 pacientes fallecieron, 19 con causas cardiovasculares de muerte de las cuales 10 personas eran menores de 50 años incluyendo tres mujeres menores de 30 años. [[xiv]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_edn14" \o ")

El Grupo de Investigación “Public Citizen Health Research Group”, dice que la droga no sólo contribuye a aumentar los problemas cardiovasculares, sino que su efectividad en reducir la obesidad es escasa; y afirma que la FDA sabía ya antes de su aprobación, que el medicamento aumentaba significativamente la presión sanguínea y los indicadores de funcionamiento cardíaco en mucha gente, y que su efectividad es mínima.14

Previo a la aprobación en 1997, un comité de la FDA votó 5 a 4 que los beneficios de la sibutramina no estaban por encima de los riesgos. La FDA revisó el medicamento y en un comunicado por escrito declaró que la sibutramina tiene una relación riesgo/beneficio insatisfactoria y además en esta revisión recomendó no aprobar la presentación original. Se basó en que la sibutramina incrementa la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca en muchas personas.14

El 19 de marzo de 2002, “Public Citizen Health Research Group”, solicitó a la FDA la prohibición del uso del medicamento por considerarlo inaceptablemente peligroso. 14

El pedido para retirar del mercado norteamericano a la sibutramina se basa en que en los ensayos clínicos controlados con placebo, realizados previamente a la aprobación de este medicamento, mostraron un incremento significativo en la presión sanguínea, frecuencia cardiaca y electrocardiogramas anormales.14

En la siguiente tabla se muestra un resumen de los eventos cardiovasculares que se observaron más frecuentemente, en un estudio coordinado por la FDA, en los pacientes tratados con sibutramina comparados con aquellos sujetos que recibieron un placebo. 14

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla Nº1: Porcentaje de personas que experimentaron reacciones adversas cardiovasculares durante el estudio.**14 | | |
| Efecto Adverso | Sibutramina | Placebo |
| Frecuencia cardíaca aumentada | 2,8% | 0,5% |
| Palpitaciones | 3,1% | 1,2% |
| Presión sanguínea elevada | 2,1% | 0,8% |
| Vasodilatación | 2,6% | 0,8% |

   En Canadá:

La sibutramina fue aprobada para la venta en Canadá el 28 de diciembre de 2000.

Aunque no se han reportado muertes, se han informado 28 casos de reacciones adversas asociadas con el uso de la sibutramina desde su aprobación hasta el 28 de febrero de 2002. Estos reportes concuerdan con las reacciones adversas conocidas de la sibutramina. 4

   En Portugal:

Este medicamento fue autorizado a partir del 26 de marzo de 2001, estando sujeto a prescripción médica obligatoria. 8

Fueron notificadas algunas reacciones adversas al Sistema Nacional de Farmacovigilancia (Instituto Nacional de Farmacia y del Medicamento INFARMED por sus siglas en portugués). En la mayoría de los casos existían otras patologías asociadas y frecuentemente medicación concomitante, lo que condiciona el establecimiento de una relación de causalidad. 8

La relación beneficio/riesgo de este medicamento continúa favorable, estando el INFARMED como otras agencias europeas, atenta a toda la información de seguridad relativa a este asunto. 8

   En Argentina:

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) notificó que dada la suspensión precautoria del fármaco Sibutramina por el Ministerio de Salud de Italia y pese a que no ha sido suspendida en ningún otro país de alta seguridad sanitaria, la ANMAT incluye la droga en un listado bajo vigilancia. Se solicita además a los profesionales que pudieran estar utilizando este medicamento a comunicar cualquier reacción adversa del mismo. 5

**¿CUÁL ES LA POSICIÓN DEL LABORATORIO PRODUCTOR?**

En una declaración oficial que hizo el Laboratorio Abbott a la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil, aseguró la eficacia y seguridad de la sibutramina. 3

Además afirmó que lo ocurrido en Italia, en cuanto a la suspención temporaria de comercialización de este medicamento, es aislado y limitado a este país. 3

Sostuvo que la sibutramina fue ampliamente evaluada en más de 100 estudios clínicos que incluían a más de 12.000 pacientes. Esos estudios mostraron claramente el beneficio de la sibutramina cuando es utilizada en combinación con dieta y ejercicios físicos adecuados. Un análisis criterioso de los datos mundiales de farmacovigilancia del medicamento, relatados desde su lanzamiento en 1997, muestra que la tasa de mortalidad de los pacientes bajo tratamiento con sibutramina es substancialmente menor que lo esperado en la población de pacientes obesos (cerca de 200 veces más baja). Además el análisis de las muertes reveló que muchos de esos pacientes sufrían de graves complicaciones relacionadas a la obesidad, presentando otras condiciones médicas subyacentes o datos insuficientes para identificar la causa de muerte. 3

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

El tratamiento farmacológico con sibutramina, en todo el mundo, sólo se administra dentro de un programa integral para el control del peso (modificación de hábitos de vida e incremento de la actividad física), bajo supervisión de un médico experto, en:

Obesidad: Pacientes con obesidad, cuyo IMC (Índice de Masa Corporal) es 30 kg/m2 o superior. 9,[[xv]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_edn15" \o ")

Sobrepeso: Pacientes con sobrepeso, cuyo IMC es 27 kg/m2 o superior, que presenten otros factores de riesgo asociados a la obesidad como diabetes tipo 2 o dislipemia. 9, 15

**Nota**: Se prescribirá únicamente a los pacientes que no hayan respondido adecuadamente a un régimen apropiado de pérdida de peso; es decir, a los pacientes que tengan dificultad para conseguir o mantener una pérdida de peso >5% en 3 meses. 9, 15

**CONTRAINDICACIONES**

|  |
| --- |
| Hipersensibilidad conocida a sibutramina clorhidrato monohidrato o a cualquier otro componente del producto. |
| Causas orgánicas de obesidad. |
| En pacientes con antecedentes de trastornos graves de la alimentación, como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, el uso está contraindicado. No existen datos disponibles en el tratamiento con sibutramina de pacientes con trastornos por excesos alimentarios compulsivos. |
| Enfermedad Psiquiátrica: Manía, trastornos bipolares: En estudios en animales se ha demostrado que la sibutramina ejerce una posible actividad antidepresiva, por lo cual no se puede descartar que induzca un episodio maníaco en pacientes con alteraciones bipolares. |
| Síndrome de Gilles de la Tourette. |
| *IMAO: Uso simultáneo, o en las dos últimas semanas, de inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO) o de otros medicamentos con acción central para el tratamiento de trastornos mentales (p. ej., antidepresivos, antipsicóticos) o reducción del peso o triptófano para el tratamiento de* |
| trastornos del sueño. |
| Antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia, enfermedad oclusiva arterial periférica, arritmia o enfermedad cerebrovascular (ictus o AIT). |
| Hipertensión no controlada adecuadamente (> 145/90 mmHg). |
| Hipertiroidismo. |
| Insuficiencia hepática grave. |
| Insuficiencia renal grave. |
| Hiperplasia prostática benigna con retención urinaria. |
| Feocromocitoma. |
| Glaucoma de ángulo estrecho: puede causar midriasis, por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. |
| Drogodependencia: Antecedentes de abuso de drogas, medicamentos o alcohol. |
| Embarazo o lactancia. |
| Niños y adultos jóvenes menores de 18 años (no se dispone de suficientes datos). |
| Pacientes mayores de 65 años (no se dispone de suficientes datos). 9, 15 |

**ADVERTENCIAS ESPECIALES**

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

     Hipertensión: la sibutramina ha inducido aumentos clínicamente significativos de la presión arterial en algunos pacientes, por lo que la presión arterial y el pulso deberán vigilarse cada 2 semanas durante los tres primeros meses de tratamiento; una vez al mes entre el cuarto y el sexto mes de tratamiento, y luego regularmente, con intervalos máximos de 3 meses. El tratamiento se debería suspender en los pacientes que, en dos visitas consecutivas, experimenten un aumento de 10 latidos por minuto [lpm] de la frecuencia cardiaca en reposo o 10 mmHg de la presión arterial sistólica o diastólica, o en pacientes hipertensos previamente bien controlados, si la presión arterial excede de 145/90 mmHg en dos medidas consecutivas. En pacientes con síndrome de apnea del sueño, el control de la presión arterial deberá ser más cuidadoso. 9, 15

     Preguntar al paciente sobre la medicación que está tomando. Es importante conocer si está tomando descongestivos, supresores del apetito, antidepresivos, dihidroergotamina, sumatriptan o fármacos relacionados. 9, 15

     Hipertensión pulmonar primaria: Aunque la sibutramina no se ha asociado con hipertensión pulmonar primaria, es importante, a la vista de la preocupación general suscitada por los fármacos anti-obesidad, descartar síntomas tales como disnea progresiva, dolor torácico y edema maleolar en las revisiones periódicas. Se advertirá al paciente que deberá contactar de inmediato con su médico si apareciesen estos síntomas.9, 15

     Epilepsia: se debe administrar con cautela a los pacientes epilépticos. En estudios clínicos se han notificado un 0.1% de convulsiones. 9, 15

     Colelitiasis: La pérdida de peso puede exacerbar o precipitar un ataque de colelitiasis.9, 15

     Insuficiencia hepática: En pacientes con alteraciones hepáticas leves o moderadas se ha observado un aumento de los niveles plasmáticos de sibutramina. Aunque no se han descrito efectos adversos, deberá administrarse con precaución en estos casos.9, 15

     Insuficiencia renal: Aunque sólo se eliminan metabolitos inactivos por vía renal, se administrará con precaución a los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.9, 15

     Se administrará con cautela en los pacientes con antecedentes familiares de tics motores o verbales.9, 15

     Las mujeres en edad fértil deberían utilizar medidas anticonceptivas adecuadas mientras tomen sibutramina.9, 15

     Potencial de abuso y dependencia: los datos clínicos disponibles no han indicado abuso con sibutramina. No obstante, se aconseja vigilar estrechamente a los pacientes con historial de drogodependencia.9, 15

     Valvulopatía: Existe la preocupación general de que algunos fármacos antiobesidad se asocien con un aumento del riesgo de valvulopatía cardiaca. No obstante, los datos clínicos no indican una incidencia incrementada con sibutramina.9, 15

     Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Aunque la sibutramina no modificó la función psicomotora ni cognitiva en voluntarios sanos, se aconseja advertir al paciente de que puede alterar la capacidad de decisión, el pensamiento o la función motora.9, 15

**REACCIONES ADVERSAS**

|  |
| --- |
| La mayoría de las reacciones adversas aparecen al principio del tratamiento (4 primeras semanas) y su intensidad y frecuencia disminuyen con el tiempo. En general, no fueron graves, no motivaron la suspensión del tratamiento y fueron reversibles.  Los efectos secundarios observados, por órgano o aparato, se mencionan a continuación: |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Órgano o Aparato*** | ***Reacciones Adversas*** | |
| Aparato Cardiovascular | Taquicardia – Palpitaciones - Aumento de la Presión Arterial (Hipertensión) - Vasodilatación (sofocos) | |
| **Nota:**Se ha observado un incremento medio de 2-3 mmHg de la presión arterial sistólica y diastólica en reposo, así como un aumento medio de la frecuencia cardiaca de 3-7 latidos por minuto.  No se puede descartar un aumento mayor de la presión arterial y la frecuencia cardiaca en casos aislados. Todos los incrementos clínicamente significativos de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca tienden a producirse al principio del tratamiento (primeras 4-12 semanas). El tratamiento debe interrumpirse en estos casos. | | |
| Aparato Digestivo | Pérdida del apetito – Estreñimiento - Sequedad de boca – Náuseas - Empeoramiento de las hemorroides - Dolor abdominal | |
| Sistema Nervioso Central | Insomnio – Aturdimiento – Parestesia – Cefalea - Ansiedad | |
| Piel | Sudoración – Rash - Prurito | |
| Órganos de los Sentidos | Alteraciones del gusto - Visión borrosa – Mialgia – Midriasis - Otalgia | |
| Aparato Génito-Urinario | Dismenorrea - Infección del tracto urinario – Vaginitis – Metrorragia - Desórdenes menstruales | |
| Sistema Respiratorio | Tos – Bronquitis - Disnea | |
| Otros | Astenia - Reacciones Alérgicas – Edema - Dolor en el pecho o en el cuello – Artralgia – Mialgia – Fiebre -  Calambres en las piernas | |
| Se han descrito los siguientes acontecimientos adversos con significación clínica en casos aislados tratados con sibutramina: | | |
| 3        Nefritis intersticial aguda. | 3        Glomerulonefritis mesangiocapilar. | 3        Púrpura de Schönlein-Henoch. |
| 3        Crisis convulsivas. | 3        Trombocitopenia. | 3        Aumentos reversibles de las enzimas hepáticas. |
| 3        Ataque psicótico agudo después del tratamiento en un paciente con un trastorno esquizoafectivo que probablemente padecía desde antes del tratamiento Los síntomas de abstinencia, como cefalea y aumento del apetito, ocurren raramente. No existen pruebas de que la retirada del tratamiento induzca síndrome de abstinencia o alteraciones en el estado de ánimo. 9, 15,[[xvi]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_edn16" \o "),[[xvii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_edn17" \o "),[[xviii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_edn18" \o ") | | |

**OTRAS CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS**

   **DENOMINACIÓN QUÍMICA**N-1-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-3-metilbutil-N,N-dimetil-amina15

   **COMPOSICIÓN CUANTITATIVA**H 9.36% C 72.96% N 5.01% Cl 12.67% 15

   **FÓRMULA EMPÍRICA**C17H26ClN 15

   **PESO MOLECULAR**279,85 15

   **ACTIVIDADES FARMACOLÓGICAS**

[ANOREXIGENO (SUPRESOR DEL APETITO)](http://pfarmals.portalfarma.com:8080/farma/scripts/bot.dll?accion=40&actual=16&cact0=118&clasecod2=2-4977&por=nombre&valor=sibutramina&clase=1&clase=2&clase=3&clase=4&clas=2&codigo=4977&anterior=14&anterior=1&anterior=0&anterior=)

[INHIBIDOR DE LA RECAPTACION DE NORADRENALINA Y SEROTONINA](http://pfarmals.portalfarma.com:8080/farma/scripts/bot.dll?accion=40&actual=16&cact0=236&clasecod2=2-4977&por=nombre&valor=sibutramina&clase=1&clase=2&clase=3&clase=4&clas=2&codigo=4977&anterior=14&anterior=1&anterior=0&anterior=)15

   **ACCIÓN Y MECANISMO**

Antiobesidad, inhibidor de la recaptación de noradrenalina, serotonina y, en menor grado, de dopamina. La sibutramina ejerce su acción mediante los metabolitos activos secundarios y primarios (metabolito 1 y metabolito 2). En el tejido cerebral humano, los metabolitos 1 y 2 son aproximadamente 3 veces más potentes como inhibidores in vitro de la recaptación de noradrenalina y serotonina que de la recaptación de dopamina. 15

La sibutramina reduce la ganancia de peso corporal, al aumentar la saciedad, aunque el aumento de la termogénesis probablemente también contribuye a la pérdida de peso, dado que atenúa la disminución adaptativa del metabolismo basal durante la pérdida de peso. Se ha demostrado que estos efectos están mediados por la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina.15

La pérdida de peso inducida por sibutramina se acompaña de cambios beneficiosos en los lípidos séricos y en el control de la glucemia en pacientes con dislipemia y diabetes de tipo 2, respectivamente.15

En pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2, la pérdida de peso con sibutramina se asoció con reducciones medias de 0,6% (en unidades) en la Hb A1c. En pacientes obesos con dislipemia, la pérdida de peso se asoció con incrementos en el HDL colesterol del 12-22% y reducciones en los triglicéridos del 9-21%.15

   **FARMACOCINETICA**

**Absorción**: La sibutramina se absorbe bien y experimenta un intenso metabolismo de primer paso. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan (Tmax) 1,2 horas (dosis oral única de 20 mg). La vida media del compuesto original es de 1,1 horas. Los metabolitos 1 y 2, con actividad farmacológica tienen una Tmax de 3 horas y vidas medias de 14 y 16 horas respectivamente. Cuando se administran dosis repetidas, las concentraciones en el estado de equilibrio de los metabolitos 1 y 2 se alcanzan en 4 días, con una acumulación de aproximadamente el doble. 9, 15

La farmacocinética de la sibutramina y sus metabolitos en los sujetos obesos es similar a la de las personas con peso normal. La biodisponibilidad de los metabolitos activos en los pacientes con alteraciones hepáticas moderadas aumentó un 24% después de administrar una dosis única de sibutramina. 9, 15

**Distribución**: La unión de la sibutramina y sus metabolitos 1 y 2 a las proteínas plasmáticas es del 97%, 94% y 94%, respectivamente.9, 15

**Metabolismo**: sibutramina se metaboliza principalmente en el hígado por el citocromo P4503A4, a los metabolitos desmetilados M1 y M2, con actividad farmacológica. Estos metabolitos son mayoritariamente hidroxilados y conjugados a M5 y M6, sin actividad farmacológica.9, 15

**Eliminación**: Aproximadamente el 85% se excreta con la orina en forma de M5, M6 (metabolitos sin actividad farmacológica) y sibutramina inalterada (3%). Los metabolitos M1 y M2 se excretan preferentemente con las heces.9, 15

   **POSOLOGÍA**

Adultos, oral:

Obesidad, sobrepeso: dosis inicial, 10 mg/24 h. En los pacientes que no respondan de manera adecuada y que hayan tolerado la dosis de 10 mg, se puede incrementar a 15 mg/24 h. Si no hay repuesta adecuada (los que pierdan menos de 2 kg en 4 semanas), se suspenderá el tratamiento. Dosis máxima: 15 mg/día. 9, 15

Los pacientes que no respondan al tratamiento tienen mayor riesgo de aparición de reacciones adversas.9, 15

   **MONITORIZACIÓN**

Los cambios de la presión sanguínea y de la frecuencia cardiaca son elementos muy importantes a considerar en el ajuste de dosis. 9, 15

   **DURACIÓN DEL TRATAMIENTO**

El tratamiento se debe interrumpir en los pacientes cuya pérdida de peso se estabilice en menos del 5% de su peso inicial o pierdan menos del 5% del peso inicial después de tres meses de tratamiento. El tratamiento no debería continuarse en los pacientes que recuperen 3 kg o más después de haber conseguido perder peso.9, 15

En pacientes con enfermedades asociadas, se recomienda mantener el tratamiento sólo si se demuestra que la pérdida de peso se acompaña de otros efectos clínicos beneficiosos, como mejoría del perfil lipídico en pacientes con dislipemia o mejoría del control de la glucemia en diabetes de tipo 2. La experiencia se limita a periodos de un año de tratamiento. Los datos sobre el uso durante más de un año son limitados.9, 15

   **NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN**

Administrar preferentemente por la mañana, con o sin alimentos.9, 15

   **INTERACCIONES/INTERFERENCIAS ANALÍTICAS**

3        Inhibidores enzimáticos: Debe utilizarse con precaución cuando se administre al mismo tiempo que otros medicamentos que afecten la actividad de la enzima CYP3A4, tales como ketoconazol, el itraconazol, la eritromicina, la claritromicina, la troleandomicina y la ciclosporina. La administración concomitante de ketoconazol o eritromicina en un estudio de interacciones, aumentó las concentraciones plasmáticas (AUC) de los metabolitos activos de la sibutramina (23% o 10% respectivamente). La frecuencia cardiaca media se elevó hasta 2,5 latidos por minuto más que con la sibutramina sola. 9, 15

3        Inductores enzimáticos: La rifampicina, la fenitoína, la carbamazepina, el fenobarbital y la dexametasona son inductores de la enzima CYP3A4 y pueden acelerar el metabolismo de la sibutramina, aunque esto no se ha estudiado experimentalmente.9, 15

3        Agonistas serotonérgicos: El uso simultáneo de medicamentos que aumenten las concentraciones de serotonina en el cerebro puede ocasionar interacciones graves. Este fenómeno se denomina síndrome serotoninérgico y puede aparecer en raras ocasiones cuando se administra un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) junto con determinados antimigrañosos (como sumatriptán, dihidroergotamina) o con algunos opiáceos (como pentazocina, petidina, fentanilo, dextrometorfano), o cuando se usan simultáneamente dos ISRS. La sibutramina no debería emplearse al mismo tiempo que otros medicamentos que también eleven los niveles de serotonina en el cerebro.9, 15

3        Simpaticomiméticos: No se ha evaluado de forma sistemática el uso concomitante con otros fármacos que pueden aumentar la presión arterial o la frecuencia cardiaca. Este tipo de fármacos son algunos antitusígenos, anticatarrales y antialérgicos (por ej. efedrina, pseudoefedrina), y algunos descongestivos (por ej. xilometazolina). Por eso, se recomienda precaución cuando se prescriba a los pacientes que tomen estos medicamentos.9, 15

3        Alcohol: La administración de dosis únicas de sibutramina junto con alcohol no produce alteraciones adicionales de la función cognitiva o psicomotora. Sin embargo, como norma general, el consumo de alcohol resulta incompatible con las medidas dietéticas recomendadas.9, 15

3        Orlistat: No existen datos sobre el uso concomitante con orlistat.9, 15

3        IMAO: Uso concomitante contraindicado. Deben transcurrir dos semanas entre la interrupción de la sibutramina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la monoamino-oxidasa.9, 15

   **SOBREDOSIFICACIÓN**

**Síntomas**: La experiencia es muy limitada. Se han registrado algunos episodios de sobredosificación en seres humanos (incluyendo la ingesta accidental por niños de sólo 18 meses) con ingestión de hasta 500 mg de clorhidrato de sibutramina monohidrato. La frecuencia cardiaca de un paciente que tomó 500 mg de clorhidrato de sibutramina monohidrato alcanzó 160 latidos por minuto. Salvo en un caso de intoxicación por varios fármacos con alcohol (en el que el paciente falleció, posiblemente por inhalación del vómito), no se han producido complicaciones y los pacientes se recuperaron por completo.9, 15

**Tratamiento**: No se recomienda ninguna medida terapéutica concreta ni se conoce ningún antídoto específico. El tratamiento debería basarse en las medidas generales tales como mantenimiento de la permeabilidad de las vías respiratorias, vigilancia de las funciones cardiovasculares y otras medidas generales de carácter sintomático y de apoyo. La administración precoz de carbón activado puede retrasar la absorción de la sibutramina. El lavado gástrico también puede resultar útil. El uso con precaución de beta-bloqueantes puede estar indicado en pacientes con la presión arterial elevada o taquicardia.9, 15

   **EMBARAZO**

Categoría C de la FDA.

No debería utilizarse sibutramina durante el embarazo.

Estudios realizados en ratas utilizando dosis hasta 20 veces las terapéuticas humanas no han causado efectos teratogénicos. En conejos, un estudio puso de manifiesto una incidencia ligeramente superior de anomalías cardiovasculares fetales en los grupos de tratamiento, en comparación con el grupo de control, mientras que otro estudio reveló una incidencia menor que en los controles. Además, en el segundo estudio, pero no en el primero, el grupo de tratamiento contenía algunos fetos más con dos anomalías importantes (una diminuta conexión ósea filiforme entre los huesos maxilar superior y malar, y mínimas diferencias en la separación de las raíces de algunas pequeñas arterias procedentes del cayado aórtico). Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos. No se ha investigado el uso de sibutramina en el embarazo humano. En general, se considera inadecuado el uso de medicamentos para reducir peso durante la gestación, por lo que las mujeres en edad fértil deben emplear un método anticonceptivo adecuado mientras tomen sibutramina y avisar a su médico si se quedan embarazadas o tienen intención de hacerlo durante el tratamiento.9, 15

   **MADRES LACTANTES**

Se ignora si la sibutramina se excreta en la leche materna; por eso, está contraindicada durante la lactancia.9, 15

   **USO EN NIÑOS**

No se ha establecido su seguridad y eficacia en niños menores de 18 años. 15

   **USO EN ANCIANOS**

No se dispone de suficiente experiencia en mayores de 65 años. En cualquier caso, en estos pacientes se debe considerar la posibilidad de enfermedades concurrentes. El perfil farmacocinético en las personas mayores sanas (edad media de 70 años) es similar al de los jóvenes sanos.15

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabla Nº2: Nombres comerciales disponibles en Argentina**[[xix]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_edn19" \o ") | |
| **Especialidad Medicinal (Monodroga)** | **Laboratorio Proveedor** |
| Aderan | Roemmers |
| Ipomex / Ipomex 15 | Armstrong Syncro |
| Raductil / Raductil 15 | Knoll |
| Sacietyl | Finadiet |

[[i]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_ednref1" \o ") Agencia Española del Medicamento. *“Comunicación sobre Riesgos de Medicamentos. Nota Informativa. Sibutramina”*. Ref: 2002/02 [en línea] Madrid. España. Publicación: 14/03/02 Acceso: 02/04/02 Disponible en:<http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/sibutramina.asp>

[[ii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_ednref2" \o ") Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Alertas Federais de Farmacovigilância: “Ministério da Saúde Italiano suspende cautelarmente a Comercialização de produtos contendo Sibutramina”* [en línea] Brasil. Publicado: 22/03/02 Acceso: 02/04/02 Disponible en: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/federal/2002/federal_8_02.htm>

[[iii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_ednref3" \o ") Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Cartas aos profissionais de saúde: “Declaração oficial de Abbott Laboratórios do Brasil sobre sibutramina”* [en línea] Brasil. Acceso: 02/04/02 Disponible en:

<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/cartas/carta_2.htm>

[[iv]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_ednref4" \o ") Health Canada. Santé Canada. *“Health Canada investigates safety of MERIDIA® (Sibutramine)”* [en línea] Canadá. Acceso: 02/04/02 Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2002/2002_21e.htm>

[[v]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_ednref5" \o ") Departamento de Farmacovigilancia de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT.*“Acerca de la droga Sibutramina”*[en línea] Argentina. Acceso 10/04/02. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/principal.html>

[[vi]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_ednref6" \o ")Portalfarma. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *“El Fabricante de Reductil admite 34 muertes vinculadas al fármaco”.*(Fuente: El Mundo) [en línea] España. CGCOF. Acceso: 18/03/02 Disponible en <http://www.portalfarma.com/home.nsf>

[[vii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_ednref7" \o ") Ministero della Salute. Ufficio Stampa. Comunicato Nº64. *"Sospesa vendita farmaci anti-obesità a base di sibutramina".* [en línea] Italia. Publicado: 06/03/02 Acceso: 02/04/02 Disponible en:

[www.sanita.it/sanita/farmaci/note\_informative/sibutramina/documenti/comunicatostampa1.pdf](http://www.sanita.it/sanita/farmaci/note_informative/sibutramina/documenti/comunicatostampa1.pdf)

[[viii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_ednref8" \o ") Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento é um Instituto Público do Ministério da Saúde. Infarmed. NOTA INFORMATIVA:*“Sibutramina (Reductilâ e Zeliumâ)”* [en línea] Portugal. Acceso: 02/04/02 Disponible en: <http://www.infarmed.pt/home.html>

[[ix]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_ednref9" \o ") Agencia Española del Medicamento. *"Ficha Técnica de Reductil".* [en línea] Madrid. España. Revisión: Noviembre de 2000 Acceso: 02/04/02 Disponible en: <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/FTreductil.pdf>

[[x]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_ednref10" \o ") Medicines Control Agency (MCA). Medicines Control Agency. *“New Drugs Under Intensive Surveillance”.*Report Any Adverse Reaction Which Could Conceivably be Associated With: Committee On Safety Of Medicines [en línea]. Reino Unido. Publicado: 08/03/02 Acceso: 02/04/02 Disponible en: <http://www.mca.gov.uk/> y en http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/newdrugs/ genericnames.pdf

[[xi]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_ednref11" \o ") Agence Française de Securite Sanitaire des Produits de Sante. Communique de Presse: *“Suspension de l’autorisation de mise sur le marché en Italie”* [en línea]. Francia. Publicado: 12/03/02 Acceso: 02/04/02 Disponible en:<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/11/11000.htm>

[[xii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_ednref12" \o ") Food and Drug Administration. Talk Paper: *“FDA Approves Sibutramine to Treat Obesity”* [en línea] EEUU. Publicado: 24/11/97 Acceso: 02/04/02 Disponible en:

<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00835.html>

[[xiii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_ednref13" \o ") Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. *“Drug for Approvals for November 1997”*[en línea] EEUU. Publicado: 22/11/97 Acceso: 02/04/02 Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/da/da1197.htm>

[[xiv]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_ednref14" \o ") Public Citizen Health Research Group. *“Petition to FDA to ban the diet drug sibutramine (MERIDIA) (HRG Publication #1613)”* [en línea] Washington, DC. Publicado: 19/03/02 Acceso 02/04/02 Disponible en:

<http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=7160>

[[xv]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_ednref15" \o ") Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. “*Base de datos del medicamento”*. [en línea] España. CGCOF. Acceso:Disponible en <http://www.portalfarma.com/home.nsf>

[[xvi]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_ednref16" \o ") Clinical Pharmacology 2000. Gold Standard Multimedia. *“Sibutramine”*(Acceso restringido). [en línea] Acceso: 21/05/01Disponible en [http://www.cp.gsm.com](http://www.cp.gsm.com/)

[[xvii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_ednref17" \o ") U. S. National Library of Medicine. Medline Plus Health Information. Drug Information. *“Sibutramine”*[en línea] United States of America. Acceso: 02/04/02 Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html>

[[xviii]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_ednref18" \o ") DRUGFACTS A-Z- FREE. *“Sibutramine”*[en línea] Acceso: 04/04/02 Disponible en<http://www.drugfacts.com/assets/AtoZ/index.html>

[[xix]](http://cime.fcq.unc.edu.ar/sibutramina.htm" \l "_ednref19" \o ") Alfabeta SACIFyS. AlfaBETA.net Manual Farmacéutico On Line. [en línea]. Bs. As. Argentina. Alfa-Beta Ediciones. Última Actualización: 02/04/02 Acceso: 02/04/02 Disponible en: [http://www.alfabeta.net](http://www.alfabeta.net/)