



### ***Sibutramina y riesgo cardiovascular***

(Febrero de 2010)

Caffaratti M.; Mazzieri M.R.

En estos últimos meses, ha aparecido información relevante sobre la seguridad de **sibutramina**, lo que impulsó a la EMA (Agencia Europea del Medicamento) a recomendar la suspensión de comercialización de los medicamentos que contengan este fármaco.<sup>1</sup> En mayo de 2002, el CIME publicó un artículo sobre el fármaco anti-obesidad **sibutramina** en la Revista Tiempo Farmacéutico. En esa oportunidad, se informaba sobre la necesidad de re-evaluar su perfil riesgo/beneficio, debido a sus efectos adversos cardiovasculares.<sup>2</sup> Aquí se presenta una actualización de la mencionada información.

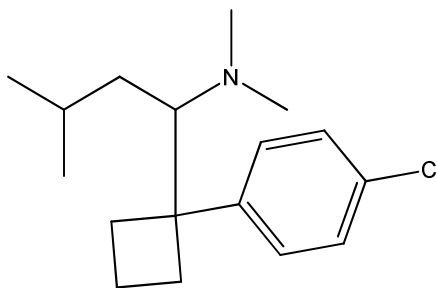
#### **Introducción**

La **sibutramina** actúa a nivel del sistema nervioso central, inhibiendo la recaptación de noradrenalina, serotonina y dopamina. Por su efecto supresor del apetito, es utilizada para promover la pérdida de peso, junto a un programa de dieta y ejercicio, en:

- Pacientes obesos con índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 Kg/m<sup>2</sup>.
- Pacientes con sobrepeso, IMC mayor o igual a 27 Kg/m<sup>2</sup> que presenten otros factores de riesgo como diabetes tipo 2 o dislipemia.<sup>2</sup>

En los últimos años, los efectos adversos cardiovasculares producidos por la **sibutramina** han sido motivo de preocupación y seguimiento por parte de la comunidad científica internacional y de las agencias regulatorias de medicamentos.

A continuación se informan los sucesos más importantes acontecidos, a la luz de nuevos resultados preliminares de un estudio sobre **sibutramina** y su riesgo cardiovascular.



*Sibutramina*

#### **Cronología de sucesos en la Unión Europea (UE)**

- **Año 2002**

En junio de 2002, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) realizó una revisión sobre **sibutramina**, evaluando su seguridad, principalmente efectos adversos cardiovasculares (aumento de la presión sanguínea y ritmo cardíaco). En esa oportunidad, concluyó que con los datos disponibles, los beneficios superaban los riesgos. A pesar de esto, solicitó al laboratorio Abbott (quien comercializa el fármaco en la UE) que inicie un estudio sobre seguridad de **sibutramina**, en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Así, el laboratorio Abbott comenzó el estudio SCOUT (**S**ibutramine **C**ardiovascular **O**utcome **T**rial) con el objetivo de determinar el impacto sobre el riesgo cardiovascular del tratamiento con **sibutramina** a largo plazo sobre pacientes con factores de riesgo.<sup>1</sup>

En el cuadro 1 se mencionan algunas características del diseño del estudio SCOUT

**Cuadro 1.** Características del Estudio SCOUT (**S**ibutramine **C**ardiovascular **O**utcome **T**rial)

- ✓ Comenzó en el Año 2002
- ✓ Participaron aproximadamente 10.000 pacientes de distintos países, principalmente europeos.
- ✓ Los pacientes fueron asignados a dos grupos aleatoriamente, uno recibió tratamiento con **sibutramina** 10 mg/día y el otro placebo.
- ✓ En ambos grupos, se incluyeron pacientes de 55 años o mayores, obesos o con sobrepeso, con enfermedad cardiovascular y/o diagnóstico de diabetes tipo 2, con al menos un factor de riesgo adicional para enfermedad cardiovascular.
- ✓ Los pacientes recibieron el fármaco o el placebo durante un período de 6 años.
- ✓ Ambos grupos de pacientes recibieron, además, el mismo programa estándar de dieta y ejercicios.
- ✓ Fueron excluidos los pacientes con historia reciente de ataque cardíaco, accidente cerebro-vascular (ACV) o insuficiencia cardíaca congestiva no controlada.
- ✓ Debido a que el estudio incluía una intervención de alto riesgo, se creó un Comité independiente de expertos, encargado de la vigilancia de los datos y seguridad (*Data Safety Monitoring Board*), con la función de revisar a intervalos regulares, la información acumulada.<sup>1</sup>

- **Año 2009**

*Datos preliminares del estudio SCOUT:*

Aunque los datos completos del estudio SCOUT todavía no han sido analizados, en octubre de 2009 el *Data Safety Monitoring Board* informó a la EMA, que los resultados indicaban que la **sibutramina** se asocia con más problemas cardiovasculares que el placebo.<sup>1</sup>

- En cuanto a la eficacia:

En términos de pérdida de peso, el beneficio a largo plazo observado fue muy modesto en relación a placebo (3,6 kg vs 1,6 Kg). Además, aún no se ha podido establecer si una vez finalizado el tratamiento los pacientes recuperan su peso anterior.<sup>3</sup>

- En cuanto a la seguridad:

Los resultados mostraron un incremento del riesgo cardiovascular de **sibutramina** (11,4%) en comparación con placebo (10%) en la variable principal de estudio (infarto de miocardio, ictus, paro cardíaco resucitado y muerte de origen cardiovascular).<sup>3,4</sup>

- **Año 2010**

*Recomendaciones de suspensión de comercialización en la UE.*

Teniendo en cuenta que los pacientes con sobrepeso suelen tener mayor riesgo cardiovascular y que éste puede ser difícil de identificar, la EMA consideró que la información disponible era relevante para el uso del medicamento en la práctica clínica habitual. Así, tras la revisión de los resultados preliminares del estudio SCOUT y los datos sobre la eficacia de *sibutramina*, concluyó que el balance riesgo-beneficio es desfavorable y por lo tanto, en enero de 2010, recomendó **la suspensión** de la autorización de comercialización de los medicamentos que contengan *sibutramina*.<sup>1</sup>

*Repercusiones en la UE tras las conclusiones de la EMA*

Las agencias regulatorias de Inglaterra, España y Francia suspendieron la comercialización de los medicamentos que contienen *sibutramina* en sus respectivos países.<sup>3, 5, 6</sup>

Al mismo tiempo el laboratorio Abbott informó el retiro del mercado de todos los productos que contienen *sibutramina* en los todos los países miembros de la UE, Islandia y Noruega.<sup>7</sup>

### **Cronología de sucesos en Estados Unidos**

- **Año 2009**

*Petición de Public Citizen*

En diciembre de 2009, la Organización No Gubernamental de defensa al consumidor *Public Citizen*, reiteró su petición a la FDA (Food and Drug Administration) para que retire la *sibutramina* del mercado estadounidense. Dicho pedido había sido efectuado por primera vez en el año 2002.

Además de los nuevos datos que aporta el estudio SCOUT mencionado anteriormente, la *Public Citizen* informó sobre 84 reportes fatales, ocurridos por causas cardiovasculares. Todos ellos fueron recibidos por el Sistema de Notificación de Eventos Adversos (AERS) de Estados Unidos, hasta junio de 2009. De estos casos, 30 correspondían a personas menores de 50 años, y de éstos, 11 casos comprendían edades entre 17 y 30 años.<sup>8</sup>

- **Año 2010**

*Medidas tomadas por la FDA*

La FDA (Food and Drug Administration) notificó a los profesionales de la salud, sobre la revisión de datos adicionales, basados en el estudio SCOUT, que indican un mayor riesgo de ataque cardíaco y ACV, en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular tratados con *sibutramina*. A pesar que el prospecto del fármaco ya lo advierte, debido a la gravedad de los nuevos resultados, la FDA solicitó añadir nuevas contraindicaciones al prospecto del medicamento, indicando que la *sibutramina* no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, incluyendo:

- insuficiencia cardiaca congestiva
- enfermedad oclusiva arterial periférica
- arritmias
- enfermedad arterial coronaria (Ej: infarto de miocardio, angina)
- hipertensión no controlada (Ej: > 145/90 mm HG)
- accidente cerebro-vascular o ataque isquémico transitorio

Además, la FDA recomienda a los profesionales sanitarios:

- controlar regularmente la presión arterial y frecuencia cardiaca de los pacientes que utilizan *sibutramina* y, si se observa un aumento sostenido de la presión arterial y/o del ritmo cardíaco, interrumpir el tratamiento.

- interrumpir el tratamiento en pacientes que no pierden al menos el 5% de su peso corporal inicial durante los primeros tres a seis meses de tratamiento. La continuación del tratamiento es poco probable que sea eficaz y expone al paciente a riesgos innecesarios.

Una vez que la FDA complete la revisión exhaustiva del informe del estudio SCOUT, que se espera para marzo de 2010, el comité asesor se reunirá para discutir si se deben tomar medidas reglamentarias adicionales.<sup>4</sup>

Es anecdótico mencionar que la FDA en 1996, rechazó la aprobación de *sibutramina* debido a sus efectos adversos cardiovasculares (aumento de la presión sanguínea), es decir, sólo un año antes de su aprobación definitiva, en noviembre de 1997.<sup>9</sup>

### Situación en Argentina

En enero de 2010, la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) emitió un comunicado de prensa informando sobre los resultados preliminares obtenidos del estudio SCOUT y las medidas regulatorias tomadas por las distintas agencias. En este momento se encuentra evaluando si se van a implementar nuevas medidas regulatorias. En la Tabla 1 se muestran las especialidades medicinales que contienen *sibutramina*.<sup>10</sup>

**Tabla 1.** Especialidades comercializadas en Argentina que contienen *sibutramina*<sup>11, 12</sup>

Especialidad Medicinal	Laboratorio
Aderan	Roemmers
Downtrat	Dosa
Fagolip	Setus
Ipomex	Ivax Argentina
Sacietyl	Finadiet

Sibuestirol	Bouzen
Sibutramina Northia	Northia
Restrical	Casasco

## Bibliografía

1. EMA Agencia Europea del Medicamento. Press release. [En línea] Acceso: 16/02/10 Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/sibutramine/3940810en.pdf>
2. Correa Salde, V.; Solá, N. Sibutramina: se necesita más información sobre su relación riesgo/beneficio. Revista Tiempo Farmacéutico. Mayo de 2002
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [En línea] Acceso: 16/02/10 disponible en: [http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI\\_2010-01\\_sibutramina\\_reductil.htm](http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-01_sibutramina_reductil.htm)
4. U.S. Food and Drug Administration. Press Release [En línea] EEUU Acceso: 16/02/10 Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm198221.htm>
5. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) [En línea] Francia Acceso: 17/02/10 Disponible en: [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/526b037c32fd870368d3349e315a072f.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/526b037c32fd870368d3349e315a072f.pdf)
6. MHRA. The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Suspension of sibutramine (Reductil) [En línea] Reino Unido Acceso: 17/02/10 Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/CON068470>
7. Europapress. Abbott to Suspend Marketing of Obesity Medicine Sibutramine in European Union Countries [En línea] Acceso: 16/02/10 Disponible en: <http://www.europapress.es/comunicados/noticia-comunicado-abbott-to-suspend-marketing-of-obesity-medicine-sibutramine-in-european-union-countries-20100121215523.html>
8. Public Citizen Health Research Group [En línea] EEUU. Acceso: 17/02/10 Disponible en: <http://www.citizen.org>
9. Clinical Pharmacology [en línea] Gold Standard Multimedia. (Acceso restringido). Acceso: 16/02/10. Disponible en <http://www.clinicalpharmacology.com>
10. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. [En línea]. Argentina Acceso: 17/02/10. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/farmaco/Sibutramina.pdf>
11. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT Responde [En línea]. Argentina Acceso: 18/02/10. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar>
12. Alfabetas SACIFyS. AlfaBETA.net Manual Farmacéutico [En línea] Argentina. Alfa-Beta Ediciones. Última Actualización: Acceso: 18/02/10 Disponible en: <http://www.alfabeta.net>

