LA OBESIDAD, LA SIBUTRAMINA Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Dr. Martín López de la Torre
Sección de Endocrinología. Hospital Virgen de las Nieves (Granada)

La obesidad se asocia a un mayor riesgo de patología cardiovascular y de mortalidad prematura(*1*) en relación con el desarrollo de otros factores de riesgo cardiometabólicos como la HTA, la dislipemia y la diabetes mellitus. El control de la obesidad es la clave para un tratamiento adecuado del resto de factores de riesgo. Un tratamiento suficientemente agresivo consigue una disminución de mortalidad a largo plazo, de la aparición de enfermedad coronaria, diabetes mellitus y cáncer, tal como recientemente se ha podido comprobar en pacientes sometidos a cirugía bariátrica(2).

El abordaje terapeutico actual de la obesidad plantea al paciente unos objetivos razonables y moderados de pérdida de peso mediante una dieta personalizada, un plan de ejercicio físico, y un tratamiento conductual que modifique los hábitos de vida. De todos son conocidas las dificultades para conseguirlo, y en definitiva el gran porcentaje de pacientes que fracasan en su intento, frecuentemente por problemas en el control del apetito y la saciedad. Se ahí la incesante búsqueda de medicamentos que ayuden en este sentido, que deben reunir las mínimas exigencias y garantías en cuanto a eficacia y seguridad, como habría de hacerlo cualquier otro medicamento para cualquier otra enfermedad.

La indicación terapeutica aceptada para estos medicamentos se sustenta precisamente en el beneficio en cuanto a prevención y tratamiento de las comorbilidades. Podrán utilizarse en pacientes con IMC mayor de 30 kg/m2, o mayor de 27 kg/m2 si se asocian comorbilidades mayores y cuando no se han alcanzado los objetivos de pérdida de peso únicamente con los cambios en el estilo de vida(*3*).

Por desgracia los medicamentos anorexígenos no habían ofrecido las garantías suficientes a largo plazo hasta la aparición de la sibutramina en 1999.

La sibutramina es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina que actúa a nivel central aumentando la sensación de saciedad y aumentando ligeramente la termogénesis y el gasto energético(*4*), lo que ayudará a perder peso en el contexto de un plan dietético adecuado.

Un metanálisis de estudios con sibutramina de un año de duración mostró que el 63% de los sujetos presentaba una reducción ponderal de al menos el 5% (frente al 24% de los tratados con placebo), y el 31% de los sujetos al menos el 10% (8% con placebo)(5). Esto se materializa en una pérdida de peso promedio superior a placebo de 4,5 Kg en ensayos a largo plazo, diferencia que se va perdiendo cuando se suspende la medicación. Su eficacia ha venido siendo confirmada en otros estudios posteriores(6). Esta pérdida de peso asocia un incremento de niveles cHDL y una reducción de triglicéridos sin modificar las cifras de colesterol total(7).

Los efectos secundarios más frecuentes son cefaleas, sequedad de boca, insomnio y estreñimiento, ninguna de las cuales obliga generalmente a suspender el tratamiento. Un efecto adverso a tener en cuenta en cuando hablamos de beneficio cardiovascular es la elevación ligera aunque constatable de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, que supone un incremento medio en presión arterial sistólica de 2-3 mmHg, en presión arterial diastólica de 1-2 mmHg y en frecuencia cardíaca de 4 lat/min(*8,9)*

¿Hasta qué punto estos efectos son relevantes?¿La alteración de estos parámetros contrarresta el beneficio conseguido a más largo plazo con la pérdida de peso?¿Es segura su utilización en pacientes con un conocido riesgo cardiovascular o con patología vascular conocida?

Para resolver cuestiones de seguridad cardiovascular se planteó el estudio SCOUT (The Sibutramine Cardiovascular OUTcomes), que es un estudio a doble ciego, randomizado, controlado con placebo, en grupos paralelos para el seguimiento de objetivos cardiovasculares en pacientes con obesidad y sobrepeso con riesgo cardiovascular elevado(10). En la fase inicial del estudio se administró sibutramina durante un periodo de 6 semanas antes de la ramdomización de los pacientes, con el fin de identificar aquellos con mayores posibilidades de sufrir HTA y alteración de la frecuencia cardíaca. Esta forma de actuar es aplicable en la clínica, en donde no deberíamos usar sibutramina en pacientes con HTA mal controlada (superior a 145/90 mmHg), y hemos de vigilar la presión arterial y la frecuencia cardíaca al menos cada 2 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento, una vez al mes entre el cuarto y sexto mes, y posteriormente con intervalos máximos de 3 meses. El tratamiento se debe suspender si en dos visitas consecutivas se aprecia un aumento de frecuencia cardíaca en reposo mayor de 10 lpm o de presión arterial superior a 10 mmHg, o en pacientes hipertensos previamente controlados si la presión arterial supera los 145/90 mmHg en dos medidas consecutivas.

Aunque el estudio SCOUT lleva tratando meses a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, hasta no disponer de los resultados definitivos de este estudio no se recomienda indicar la sibutramina a pacientes con antecedentes de patología cardiovascular (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, arteriopatía obliterante periférica, arritmia o accidente cerebro-vascular).

Han salido a la luz recientemente los resultados de la fase inicial de 6 semanas de prueba de sibutramina del estuduio SCOUT. Por cuanto se trataba de pacientes con especial riesgo, se preveía la salida del estudio de un 25% por aumento de presión arterial y/o frecuencia

cardíaca. La realidad ha mejorado las previsiones, por cuanto sólo el 5% de estos pacientes sufrieron aumento de presióna arterial sotenida y el 4% sufrieron aumentos de 10 lpm en la frecuencia cardíaca. La mortalidad observada en este periodo fue baja, inferior a la observada en los brazos de placebo de otros estudios en poblaciones de riesgo(11). En este periodo de tiempo el peso había disminuido 2,2 Kg., la circunferencia abdominal 2 cm, la presión arterial sistólica 3 mmHg y la diastólica 1.0 mmHg. La frecuencia aumentó 1,5 lpm, resultados todos ellos estadísticamente significativos. La finalización de este estudio en los próximos meses, y los resultados del mismo ayudarán con toda seguridad a conocer mejor el uso terapeutico de la sibutramina en pacientes de riesgo.

En cuanto a la dosis a administrar, se recomienda empezar con 10 mg diarios de sibutramina por la mañana. Se podrá subir a 15 mg diarios si se pierden menos de 2 Kg de peso en 4 semanas, siempre y cuando no hayan aparecido aumentos significativos de presión arterial y/o frecuencia cardíaca. Se considerará la suspensión del tratamiento si no se ha conseguido una pérdida mínima del 5% de peso en las primeras 12 semanas o el paciente recupera más de 3 Kg tras haber perdido peso.

A la espera de los resultados de estudios de seguimiento cardiovascular como el SCOUT, la sibutramina es una herramienta útil para ayudar a pacientes que siguen adecuadamente un plan de dieta, ejercicio físico y cambios en hábito de vida, siempre que la indicación y seguimiento del paciente sea el adecuado, como en cualquier otra actuación médica responsable.

Bibliografía

1. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF. Gail MH. Excess Deaths Associated With Underweight, Overweight, and Obesity. JAMA. 2005;293:1861-1867
2. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, LaMonte MJ, Stroup AM, Hunt SC. Long-Term Mortality after Gastric Bypass Surgery. N Engl J Med 2007; 357/8:753-761 2007
3. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Med Clin (Barc) 2007;128(5):184-96
4. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A. The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. Int J Obes Relat Metab Disord 1999; 23:1016–1024.
5. Astrup A, Chong E. Weight loss produced by sibutramine: a meta-analysis. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 23:S104
6. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Phelan S, Cato RK, Hesson LA, Osei SY, Kaplan R, Stunkard AJ. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. N Engl J Med 2005;353: 2111–2120.
7. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance). Lancet. 2000;356:2119-25.
8. Sharma AM. Does pharmacologically induced weight loss improve cardiovascular outcome? Sibutramine pharmacology and the cardiovascular system. Eur Heart J 2005;7(Suppl. L):L39–L43.

9. James WP, Astrup A, Finer N, et al, and the STORM Study Group. Effect of sibutramine on weight management after weight loss: a randomised trial. Sibutramine trial of obesity reduction and maintenance. Lancet 2000: 356: 2119-2125.
10. James WPT. The SCOUT study: risk-benefit profile of sibutramine in overweight high risk cardiovascular patients. Eur Heart J 2005;7(Suppl. L): L44–L48.
11. Torp-Pedersen Ch, Caterson I, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L,Maggioni A, Sharma A, Brisco W, Deaton R, Shepherd G, James Ph on the behalf of the SCOUT Investigators. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. European Heart Journal 2006, online: http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/ehm217v1