



Artículo original

Sibutramina/carnitina muestra eficacia en la reducción de peso en pacientes con obesidad y sobrepeso

Patricia García Armenta,* Christian Horak González**

- * Coordinador de Investigación Médica, del Departamento de Dirección Médica del Laboratorio Representaciones e Investigaciones S.A. de C.V.
- ** Coordinador de Farmacovigilancia, del Departamento de Dirección Médica de Laboratorios Representaciones e Investigaciones S.A. de C.V.

Correspondencia:
Dra. Patricia García Armenta
Carretera Nogales Núm. 850,
La Venta del Astillero,
Zapopan, Jalisco. México 45220
Teléfono: (0133) 37 77 00 22,
Fax: (01 33) 31 51 01 50,
Correo electrónico:
Pgarmenta@gruporimsa.com.mx

Fuentes de apoyo: El presente estudio fue financiado por Representaciones e Investigaciones Médicas S.A. de C.V y realizado en la Unidad de Investigación Clínica de la Casa Matriz.

Resumen

Introducción: El sobrepeso y obesidad son problemas que afectan a cerca del 70% de la población, entre los 30 y 60 años. Dicha incidencia en aumento obliga a utilizar nuevas estrategias que faciliten la reducción de peso. La estrategia propuesta en el presente estudio fue dlorhidrato de sibutramina 15 mg/tartrato de L carnitina 600 mg vía oral, más dieta y ejercicio. **Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación: sibutramina/carnitina para reducción de peso en pacientes con sobrepeso y obesidad. **Material y métodos:** El ensayo clínico, prospectivo, longitudinal no comparativo, incluyó 60 sujetos, para recibir tratamiento farmacológico (sibutramina/carnitina) en combinación fija, adicionalmente un programa alimenticio de 1,500 kcal durante el ensayo y 12 semanas de actividad física. Los resultados fueron analizados mediante tablas, gráficas y métodos estadísticos. **Resultados:** Los resultados mostraron un descenso de peso del 7-10%, a diferencia del 5% documentado en la literatura con sibutramina en monofármaco. Respecto a la seguridad, se documentaron 7 casos de eventos adversos leves (estreñimiento e insomnio). **Conclusión:** Los pacientes tratados con sibutramina/carnitina logran una pérdida de peso significativa, contando con un buen perfil de seguridad.

Palabras clave: Sibutramina, carnitina, sobrepeso, obesidad.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2008; 16(4): 153-157.

Abstract

Introduction: Overweight and obesity are problems that affect about 70% of the population, aged 30 to 60 years. This increasing incidence requires new strategies that could facilitate weight reduction. The proposed strategy in this study was the fixed combination of sibutramine 15 mg/carnitine 600 mg, plus diet and exercise. **Objective:** To evaluate the effectiveness and security of carnitine/sibutramine in combination for weight reduction in overweight and obese subjects. **Methods:** Sixty overweight and obese subjects were included. A nutritional program including a 1,500 kcal diet was established and was accompanied by an exercise program during the 12 weeks of the study. **Results:** The obtained results showed an unexpected weight reduction of 7-10%, in contrast to the 5% reported with sibutramine alone in the literature. Adverse events occurred in 7 cases were mild and consisted of constipation and insomnia. **Conclusions:** Patients treated with sibutramine/carnitine had a significant weight loss, with a good safety profile.

Key words: Sibutramine, carnitine, overweight, obesity.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2008; 16(4): 153-157.

INTRODUCCIÓN

El aumento en la incidencia de la obesidad ha provocado la búsqueda de tratamientos farmacológicos que aborden de manera integral sus diferentes causas, tales como el gasto energético y la ingestión alimentaria. Los objetivos terapéuticos de la pérdida de peso están dirigidos a mejorar o eliminar las comorbilidades asociadas y a disminuir el impacto de las futuras complicaciones médicas relacionadas con el exceso de peso, ya que la obesidad se ha convertido en la segunda causa de mortalidad prematura y evitable.^{1,2}

La sibutramina es una amina terciaria que inhibe selectivamente la recaptura de serotonina, noradrenalina y dopamina a nivel central y periférico. Actúa mediante sus metabolitos amina secundaria (M1) y amina primaria (M2), disminuyendo la ingestión calórica al reducir el umbral de la sensación de saciedad postprandial. Lo anterior se logra a través del aumento en la función central de los sistemas de noradrenalina y serotonina sobre los receptores $\beta 1$ y 5HT 2 A/2C y al elevar el gasto energético mediante el incremento de la función periférica de noradrenalina en los receptores $\beta 3$.^{3,4} Colateralmente, la sibutramina limita la regulación a la baja del metabolismo basal asociado a la reducción ponderal y estimula la termogénesis adipocitaria por activación de los receptores periféricos $\beta 3$ adipocitarios vía neural-periférica eferente.⁴ El efecto clínico principal de la sibutramina es el estímulo y el mantenimiento de la saciedad con reducción del hambre-antojo, efecto que se explica por la inhibición de la recaptura de 5-HT (5 hidroxitriptamina o serotonina) y de noradrenalina en el hipotálamo. El segundo efecto clínico de la sibutramina es el incremento del gasto energético al aumentar la termogénesis en el tejido adiposo no subcutáneo por estimulación adrenérgica de los receptores $\beta 3$.⁴ Así la sibutramina produce la reducción ponderal, al limitar la ingestión calórica por estimular y mantener la saciedad, al inhibir la regulación a la baja del metabolismo basal asociada a la reducción ponderal y al incrementar el gasto energético por la termogénesis adipocitaria.

L-carnitina [beta-hidroxi-butilato (gamma N trimetilamonio)] es un constituyente natural de organismos estructurados y particularmente de células de origen animal. La investigación de la función de la carnitina y de su metabolismo en humanos se ha incrementado dramáticamente en los últimos 15 años. Estudios preclínicos y clínicos apoyan que la L-carnitina tiene una

acción antiobesidad, la cual podría modular el metabolismo lipídico al estimular la lipólisis y la β oxidación, acompañada de los cambios correspondientes en la expresión genética y en la expresión y supresión de la expresión de genes adipogénicos.^{6,7}

El presente estudio tiene por objetivo evaluar el efecto de la combinación sibutramina/carnitina sobre el peso corporal, en conjunto con una dieta de 1,500 calorías y ejercicio.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio es un ensayo clínico, no controlado, no aleatorizado, que se realizó del 6 de noviembre del 2006 hasta el 20 de febrero del 2007. La muestra incluyó 60 sujetos de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 18 y los 65 años de edad, con un índice de masa corporal (IMC) > 27 kg/m², sin comorbilidades asociadas, adscritos a centros de atención primaria, en La Venta del Astillero, Zapopan, Jalisco. Se instauró un tratamiento farmacológico a base de clorhidrato de sibutramina 15 mg/tartrato de L-carnitina 600 mg, en combinación fija, a dosis de una cápsula cada 24 horas por las mañanas durante 12 semanas; adicionalmente se estableció un programa alimenticio de 1,500 kcal durante el ensayo y actividad física durante 12 semanas. Previa firma del consentimiento informado, entendiendo la naturaleza del estudio y dando su autorización para ingresar en un régimen alimenticio de 1,500 kcal/día y actividad física al menos durante 20 minutos diarios. Los grados de sobrepeso y obesidad se consideraron de la siguiente forma: sobrepeso IMC 25-29.9 kg/m², obesidad grado I de 30 – 34.9 kg/m², obesidad grado II de 35 – 39.9 kg/m² y obesidad grado III > 40 kg/m². Los criterios de exclusión fueron: sujetos menores de 18 años, mujeres embarazadas o lactando, antecedentes de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, antecedentes de crisis convulsivas por cualquier etiología, antecedentes de insuficiencia renal o hepática, antecedentes de abuso de drogas. Pacientes tratados con medicamentos activos sobre SNC, IMAO o serotoninérgicos, pacientes migrañosos tratados con sumatriptan, dihidroergotamina, opioides, dextrometorfano, meperidina, pentazocina, fentanilo, litio, triptófano, pacientes bajo tratamiento con medicamentos que inhiben el metabolismo en la vía del citocromo P450 (3 A 4) como eritromicina y ketoconazol, antecedentes de grandes cantidades de consumo de alcohol, pacientes con falla

de cualquier órgano. También se excluyeron pacientes con cualquier evento adverso que a criterio del investigador ameritaran la suspensión del tratamiento. Se eliminaron los pacientes que no asistieron a las citas de seguimiento o que alteraran la posología del medicamento.

Se realizaron mediciones antropométricas básicas, como peso, talla, IMC. La presión arterial se determinó con el individuo sentado y en reposo, considerándose el promedio de dos mediciones, realizada al ingreso y en forma semanal hasta el término del estudio. La evaluación de la eficacia se consideró con base en el IMC.⁸ Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, IMC, la pérdida de peso expresada en kg y en porcentaje con respecto al basal, y presión arterial.

El análisis estadístico fue realizado con la obtención de medias, desviación estándar, gráficas y tablas.

El presente estudio fue realizado en conformidad con los principios éticos que tienen origen en la Declaración de Helsinki y es consistente con las buenas prácticas clínicas para investigaciones con productos farmacéuticos

RESULTADOS

De los 60 pacientes incluidos, 54 fueron del sexo femenino (90%) y 6 del sexo masculino (10%), con un promedio de edad de 33.2 ± 6.3 años, el IMC promedio a su ingreso fue de 36.75 kg/m^2 , siendo el promedio de peso corporal de $73,300 \text{ kg}$ (Cuadro I).

Con respecto al IMC inicialmente calculado en 36.75 kg/m^2 al final de la cuarta semana de terapia sostenida se determinó un IMC promedio de 34.56 kg/m^2 (Figuras 1 y 2). De la semana cinco a la semana doce continuaron con reducción de peso 1.5 kg/semana en promedio, el índice de masa corporal descendió al finalizar el estudio logrando alcanzar 29.02 kg/m^2 (Figura 3).

En los 50 sujetos que concluyeron el estudio, no se reportaron eventos adversos; después de la semana cuarta, las cifras de presión arterial se mantuvieron

sin incremento, la pérdida de peso promedio fue de 1.5 kg/semana hasta el final del tratamiento. Las cifras de presión arterial se mantuvieron dentro del rango de la normalidad en 58 sujetos (96%).

En relación a la presentación de eventos adversos, se documentó insomnio por más de 48 h (8.3%), en 5 sujetos, en 2 casos de incremento de la presión arterial $> 120/80 \text{ mmHg}$ (3.3%) (Figura 4). En todos los sujetos que presentaron eventos adversos reportados se suspendió el tratamiento y no concluyeron el estudio.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio en la literatura que muestra la pérdida de peso de los pacientes que reciben sibutramina/carnitina en régimen con dieta y ejercicio.

La disminución del 5 al 10% del peso corporal genera beneficios clínicos asociados con la disminución de factores de riesgo cardiovasculares. En este estudio, el 96% de los pacientes perdió el 7.89% del peso en comparación con la visita basal, en un plazo de 12 semanas. Otros beneficios esperados son la reducción de los costos sanitarios, disminución del riesgo de diabetes, mejoras en el perfil lipídico y mejoras en la T/A.⁹

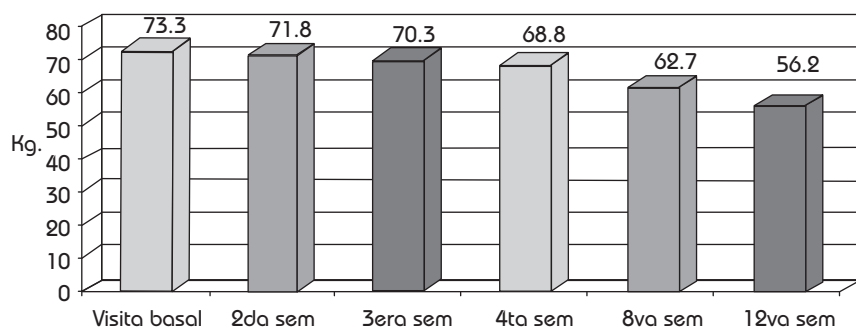
En estudios previos se han demostrado pérdidas inferiores de peso con sibutramina en monofármaco,⁹ a las observadas en el presente ensayo clínico y también se ha observado que los sujetos que no pierden al menos el 2% del peso en las primeras semanas, no se beneficiarán con el tratamiento a largo plazo, por lo que con los resultados que mostró la combinación sibutramina/carnitina a corto plazo (12 semanas) de una pérdida de peso del 7.89%, expresan que en los pacientes con obesidad moderada y severa la farmacología deberá ser incluida como parte fundamental de una estrategia de tratamiento crónico, dando una pauta de solución al problema de la obesidad, conjuntamente con un plan de alimentación hipocalórico y actividad física para lograr mejores resultados a largo plazo.

Aun con estos resultados, ningún fármaco (monofármaco o combinación), en forma exclusiva podrán dar solución al problema de la obesidad, por lo tanto deberá ser considerada una herramienta útil, cuando se adjunta a la dieta-terapia, el ejercicio y la modificación de la conducta.

Hasta nuestro conocimiento no hay otro estudio publicado para la evaluación de la combinación sibutramina/carnitina en conjunto con medidas generales

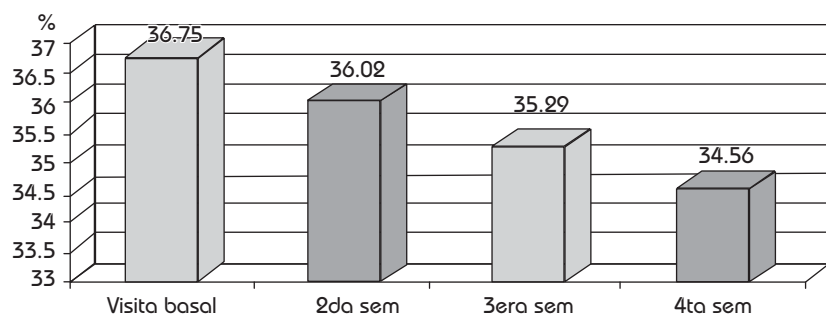
Cuadro I. Datos basales.

Edad	33.2 ± 6.3 años
Peso	73.30 kg
Talla	158 cm
IMC	36.75 kg/m^2
Presión arterial	118/76 mmHg



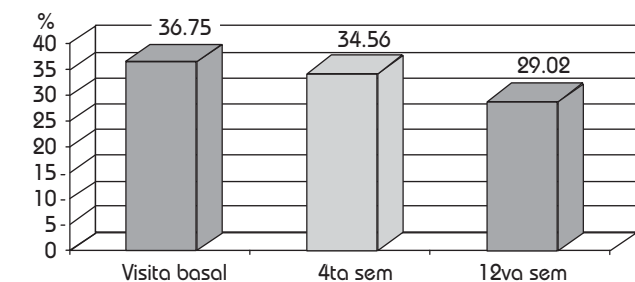
En esta figura se puede observar un descenso promedio de 4.5 kg tras 4 semanas de tratamiento y de 17.1 kg a las 12 semanas

Figura 1. Pérdida en kg de peso durante las primeras cuatro semanas.



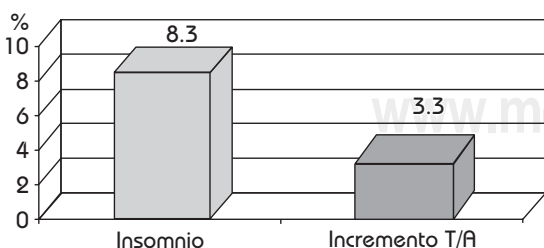
En esta figura se puede observar un descenso del 2.19% del IMC después de 4 semanas de tratamiento.

Figura 2. Porcentaje de IMC durante las primeras cuatro semanas.



En esta figura se puede observar un descenso del 7.73% del IMC tras 12 semanas de tratamiento.

Figura 3. Porcentaje de IMC al finalizar el estudio.



Se documentaron 5 sujetos con insomnio por más de 48 h (8.3%) y 2 casos de incremento de la presión arterial > 120/80 mmHg (3.3%).

Figura 4. Eventos adversos.

(dieta y ejercicio), por tanto, ésta se considera la principal fortaleza del estudio. Por otro lado, se pueden observar limitaciones, como ser un estudio no comparativo y no disponer de ciertas mediciones como cintura, cadera y estudios de laboratorio

Nuestro estudio demuestra que el tratamiento del sobrepeso y de la obesidad con clorhidrato de sibutramina 15 mg/tartrato de L carnitina 600 mg, más un régimen alimentario apropiado y actividad física por al menos 20 minutos diarios, es eficaz en la reducción de peso. Esto se afirma debido a que se pudo constatar un descenso en el IMC promedio de 2.19% después de 4 semanas de tratamiento y un 7.73% a las 12 semanas, con una pérdida de peso corporal promedio de (7% a 10%) a las 4 semanas, lo cual cumple satisfactoriamente con la expectativa, ya que los objetivos del tratamiento no se deben centrar en alcanzar el peso ideal necesariamente, sino en conseguir pequeñas pérdidas de peso, y mantenerlas a largo plazo.² Por otro lado, el descenso de peso fue mayor que el registrado en otros estudios con sibutramina como monofármaco.⁶

La consecuente pérdida de peso coadyuva a la prevención de diversos factores de riesgo, tales como el cardiovascular, alteraciones metabólicas, respiratorias, tumorales, articulares, digestivas, renales, neurológicas, psicológicas y dermatológicas.¹

Por otro lado, se pudo corroborar la seguridad de la combinación clorhidrato de sibutramina 15 mg/tartrato de L carnitina 600 mg, ya que sólo se documentaron reacciones adversas leves y esperadas, que consistieron en: 5 sujetos insomnio por más de 48 h (8.3%), 2 casos de incremento de la presión arterial > 120/80 mmHg (3.3%). Después de la cuarta semana de tratamiento las cifras de presión arterial se mantuvieron sin incremento.

Tras estos resultados se puede considerar la propuesta clorhidrato de sibutramina 15 mg/tartrato de L carnitina 600 mg, como una herramienta útil, efectiva y segura para el tratamiento de la obesidad y sobrepeso, que debe acompañarse de un programa dietético adecuado, ejercicio y modificaciones en el estilo de vida, ya que la terapia farmacológica aislada rara vez da solución al problema de obesidad y sobrepeso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mokdad et al. Prevalence of obesity, diabetes and obesity related health risk factors 2001. *JAMA* 2003; 289: 76-79.
2. Mokdad AH, Marks JS, Stroup Gerberding JL. Actual causes of death in United States. *JAMA* 2004; 291.
3. Gundlach C, Martin KF, Heal DJ, Schjott, Auerbach SB. *In vivo* criteria to differentiate monoamine reuptake inhibitors from releasing agents: sibutramine is a reuptake inhibitor. *J Pharmac Exp Ther* 1997; 283: 581-591.
4. Walsh KM, Leen E, Lean MEJ. The effect of sibutramine on resting energy expenditure and adrenaline-induced thermogenesis in obese females. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 1009-1015.
5. Morales VEC y cols. Obesidad. Un problema de peso. *Rev Mex Cardiol* 2007; 18(4): 163-172.
6. Mak-Soon Lee. L-Carnitine stimulates lipolysis via induction of the lipolytic gene expression and suppression of the adipogenic gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *J Med Food* 2006; 9(4): 468-473.
7. Lee MS. L-carnitine stimulates lipolysis via induction of the lipolytic gene expression and suppression of the adipogenic gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *J Med Food* 2006; 9(4): 468-73.
8. Rubio MA. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación de sobrepeso y la obesidad y establecimiento de intervención terapéutica.
9. García Ponte L. *Rev Esp Econ Salud* 2003; 2(6): 342-349.
10. Tein I, Bukovac SW, Xie-ZW. Characterization of the human plasmalemmal carnitine transporter in cultured skin fibroblasts. *Arch Biochem Biophys* 1996; 329: 145-155.
11. Youn-Soo Cha. Effects of L-carnitine on obesity, diabetes, and as an ergogenic aid. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008; 17(S1): 306-308.
12. Maebashi M, Sato M, Kawamura N, Imamura A, Yoshinaga K. Lipid lowering effect of carnitine in patients with IV hyperlipoproteinemia. *Lancet* 1978; 14: 805-807.
13. Kuhajda FP. Modulation of carnitine palmitoyltransferase-1 for the treatment of obesity. *Current Opinion in Investigational Drugs* 1472 2007.
14. Rebouche ChJ. Metabolismo de la carnitina y función en humanos. *Ann Rev Nutr* 1986; 6: 41-66.
15. Jones SP et al. Long term weight loss with sibutramine. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 41.
16. Apferlbaum M et al. 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: 179-184.
17. James WP, Astrup A. For de STORM Study Group. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 2119-2125.
18. Clouet P, Sempore G, Tsoko, Gresti J, Demarquoy J, Niot I, Bezard J, Martin-Privat P. Effect of short- and long-term treatments by a low level of dietary L-carnitine on parameters related to fatty acid oxidation in Wistar rat. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1299: 191-197.
19. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición ENSANUT 2006.