



Editorial

El tratamiento farmacológico de la obesidad y el adiós necesario de la sibutramina. ¿Hemos recargado la escalera en la pared equivocada?

Eduardo García-García,* Leonardo Mancillas-Adame**

El 5 de octubre de 2010 la FDA anunció oficialmente el retiro de la sibutramina del mercado de los Estados Unidos por sus efectos cardiovasculares adversos potencialmente graves. Lo mismo había ocurrido en enero por parte de la EMEA (European Medicines Agencies) para el continente europeo. Y resultó inevitable que lo mismo ocurriera en nuestro país.

Vemos así sólo el presente de una vieja historia. En una revisión del tratamiento de la obesidad de 1893 a 1997 se enumeran al menos ocho tratamientos farmacológicos de la obesidad, inicialmente exitosos, emprendidos con el rigor científico propio de cada época, que culminaron con el reconocimiento de los riesgos prohibitivos que éstos implicaban y que finalmente provocaron su retiro de las recomendaciones médicas basadas en evidencia científica.¹

Para el 2006 contábamos con tres fármacos modernos nacidos de la más avanzada farmacología clínica: orlistat, sibutramina y rimonabant. Fármacos rigurosamente evaluados en estudios multimillonarios. En octubre de 2009 el retiro de rimonabant –por su potencial de inducir depresiones graves– nos señaló que no podemos olvidar la historia de los tratamientos ni la fisiopatología que conocemos de la obesidad. Esta última lleva un tiempo dándonos dos lecciones: La primera, que los mecanismos que regulan el hambre son múltiples y redundantes, de manera que bloquear uno de ellos no resuelve el problema del comer del obeso –el cual come por un sinnúmero de razones biológicas, sociales, psicológicas y económica. Y la segunda, que aumentar el gasto energético mediante la

estimulación y el sobretrabajo de funciones vitales tiene efectos patológicos.²

El conocimiento molecular de la conducta alimentaria, de la biología del adipocito, de la resistencia a la insulina y la aterosclerosis temprana, están hoy en su mejor momento; sin embargo, no nos ha servido para generar una propuesta de tratamiento que aplique a nuestros pacientes que ya han desarrollado el problema.

En este complejo escenario se hacen necesarias algunas reflexiones. La primera de ellas es sobre las causas que determinaron el retiro de la sibutramina. Creemos que éstas pueden ser divididas en aquéllas estrictamente científicas, derivadas directamente de estudios clínicos controlados y otras que matizan el análisis de dichos estudios y que se derivan del uso de un fármaco en la práctica clínica.

La efectividad y la seguridad del fármaco tienen que ser colocadas en un primer plano. El uso de sibutramina en estudios controlados produjo pérdida de 4.3 kg (95% IC: 3.6 a 4.9 kg) más de la lograda por el placebo de acuerdo con un metaanálisis de estudios bien controlados.³ Reducciones de peso de esta magnitud se encuentran lejos de satisfacer a los pacientes con obesidad y en consecuencia a sus médicos tratantes. En cuanto a la seguridad, los efectos cardiovasculares del fármaco: aumento de frecuencia cardíaca en 4-5 latidos/minuto en promedio y de tensión arterial en 1 a 3 mmHg, siempre estuvieron en la preocupación de los médicos y las autoridades reguladoras de los fármacos, lo que fue llevando a la necesidad de evaluar los efectos de sibutramina en su uso prolongado en las tasas de

* Clínica de Obesidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria, INCMNSZ.

** Profesor de Medicina Interna, Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Fecha de recepción: 01-Noviembre-2010
Fecha de aceptación: 02-Noviembre-2010

eventos cardiovasculares entre individuos con un elevado riesgo cardiovascular.

Fue así como se llegó al diseño del estudio SCOUT (Sibutramine Cardiovascular OUTcomes) que evaluó a individuos con sobrepeso u obesidad de más de 55 años de edad, con enfermedad cardiovascular preexistente, diabetes mellitus tipo 2 o ambas condiciones.

La reducción de peso durante los 3.4 años de seguimiento fue de 2.6 kg atribuibles a la sibutramina y a pesar de no tener un efecto adverso en la tensión arterial los resultados no fueron favorables y se concluyó que estos individuos tenían un aumento en el riesgo de desarrollar infartos cardíacos no fatales y eventos cerebrovasculares no fatales, aunque no aumentó en ellos el riesgo de morir por causas cardiovasculares o de otro tipo.⁴

No bastó que se limitara el uso de sibutramina en este grupo de alto riesgo de pacientes por la naturaleza del problema que plantean el sobrepeso y la obesidad. La prevalencia de éstos –la mayoría de la población adulta en varios países– y las dificultades para identificar bien a los individuos con problemas cardiovasculares asintomáticos llevó a los expertos convocados por la EMEA a decidir el retiro de la sibutramina. La FDA no hizo sino adherirse, meses más tarde, a la misma posición.

De la práctica clínica tenemos datos poco sólidos, pero a pocos les queda duda de que el uso de sibutramina en el paciente obeso complicado, que demanda soluciones farmacológicas a su problema, fue con mucha frecuencia inadecuado. La regulación del uso de sibutramina se debilitó al perderse la patente de la misma y dispararse irracionalmente la oferta del principio activo. En países desarrollados la adición de sibutramina en algunos suplementos alimentarios en «dosis muy bajas» que permitían su venta libre se volvió un riesgo potencial al abrir el consumo de este producto a individuos que no cumplían con los criterios para su uso, vulnerando la farmacovigilancia. En países como el nuestro, la presencia en el mercado de un sinnúmero de marcas de sibutramina que no requerían de prescripción dejó fuera de control el fármaco.

Ante lo dicho, resulta acertada la posición de las autoridades regulatorias y sin embargo no se puede ignorar los inconvenientes a los que esta decisión conduce, particularmente en países como México. La secuencia de éstos queda así:

1. En los últimos 10 años se ha venido trabajando en un paradigma de tratamiento de la obesidad que incluye dieta, ejercicio y un fármaco evaluado en estudios controlados –sibutramina u orlistat.^{5,6} Las guías nacionales para el tratamiento de la obesidad de Canadá e Inglaterra,^{7,8} así como diversas propuestas de grupos de

expertos más o menos ligados a los sistemas de salud de sus respectivos países, se habían venido poniendo de acuerdo en cómo y cuándo usar estos fármacos.

2. Uno de los grandes retos ha sido desplazar a los productos «milagro», y a fármacos aprobados en el pasado que siguen en el mercado y que de ser evaluados hoy no pasarían las pruebas de seguridad. Estos productos tienen, en el problema de la obesidad un consumo muy grande y representan a la vez un peligro para la salud de la población con sobrepeso u obesidad y un boicot a las propuestas serias de cambios en estilo de vida, ya que con frecuencia se promueven asegurando que no se requiere de dieta o ejercicio para tener buenos resultados.
3. El vacío que deja la sibutramina será en muchos casos ocupado por estos productos.

En este escenario, no deja de incomodar a los clínicos, con experiencia en el uso de sibutramina, que el diseño del estudio SCOUT estuvo lejos de la realidad a la que se enfrentaba el médico bien enterado de los efectos cardiovasculares de este fármaco, y que en consecuencia no lo usaban en pacientes como los elegidos en el estudio SCOUT. Pacientes más jóvenes y sin antecedentes cardiovasculares parecían beneficiarse de la sibutramina, sin presentar efectos adversos o de presentarlos la suspensión del fármaco los eliminaba por completo.

Vamos a extrañar a la sibutramina, tal y como extrañamos al rimonabant, porque si bien no eran la solución del problema, daban al clínico la sensación de disponer de un arsenal terapéutico en conjunto con el orlistat. Incluso habíamos comenzado a identificar perfiles de pacientes para cada uno de esos tres fármacos. Hoy, al disponer sólo de orlistat para el uso prolongado y en consonancia con los programas de cambio en estilo de vida propuestos por toda la evidencia acumulada, queda claro que este fármaco no es adecuado para un sinnúmero de pacientes. Por otra parte, seguirán proliferando los productos milagro y los «suplementos nutricionales» dirigidos a la pérdida de peso.

El adiós a la sibutramina no debe ser sólo tristeza y desolación. Durante sus más de diez años de uso clínico se realizaron varios miles de estudios clínicos que mostraron lo que podíamos esperar de su uso. Particularmente sobresalen los trabajos que evaluaron los efectos aditivos de la sibutramina con intervenciones nutricionales, motivacionales y de estilo de vida. Los fármacos no son ni serán la solución de la obesidad, son sólo una herramienta más para el control de esta entidad crónica.⁵ Al igual que en el tratamiento de la diabetes, la hipertensión, las dislipidemias y otras entidades crónicas, en el tratamiento de la obesidad la educación en general y las estrategias para

construir la salud del paciente con sobrepeso u obesidad en particular, son y serán indispensables para acoger bien las nuevas propuestas farmacológicas y quirúrgicas para el tratamiento de la obesidad.

Hasta hace muy poco tiempo la obesidad no era considerada como una enfermedad. Se le veía como una elección de vida surgida de una personalidad poco vigorosa en sus recursos para autoimponerse orden y disciplina. Regresar a esta visión queda fuera de toda consideración. Por otra parte, ignorar el papel de los cambios económicos, sociales y culturales que están determinando la epidemia de obesidad que vivimos es imperdonable y esperar que los fármacos por venir nos devuelvan la parte de la salud del individuo que le corresponde cultivar y construir a los sistemas educativos, económicos y sociales es de inocentes –los que padecen el problema– y tramposos –los que se benefician del problema.

Debemos comenzar por definir con precisión qué podemos esperar racionalmente de un fármaco para el tratamiento de la obesidad, tal y como hemos aprendido a hacerlo con los hipoglucemiantes orales que, sin un cambio en el estilo de vida, resultan de poca utilidad. Tenemos que transmitir a los pacientes esta realidad de una manera consistente y clara. Todo esto a pesar de un ambiente muy desfavorable que se empeña en vender la ilusión de las soluciones fáciles y sin esfuerzo.

No se ven en el camino soluciones farmacológicas nuevas. Lorcaserina, tesofensina y la mezcla de topiramato con fentermina, que resultaron prometedores en estudios clínicos recientemente publicados no van bien en sus procesos de aprobación ante la FDA, porque los criterios de eficacia y seguridad se han venido haciendo más estrictos ante las desafortunadas experiencias.⁹

Tenemos que evitar caer en la tentación de regresar al uso de fármacos aprobados desde hace muchos años, y disponibles en el mercado, que muy probablemente no pasarían prueba alguna de seguridad con los criterios actuales: fentermina, mazindol, clobenzorex, etc.

Parece que ha llegado la hora de salir a decir la verdad: Conocemos cada día más de los factores biológicos, psicológicos y sociales que se ven alterados como causa o como consecuencia en la obesidad, pero no contamos con tratamientos que permitan a los gobiernos, a los esquemas económicos, a la sociedad y a los individuos ignorar la responsabilidad que todos tenemos en este estratégico problema representado por este complejo síntoma de una sociedad enferma que es la obesidad. Necesitamos fárma-

cos nuevos, que tendremos que cuidar mejor de lo que cuidamos a la sibutramina, pero sobre todo, necesitamos deshacernos de las viejas prácticas en las que los que deben regular no regulan –autoridades–, los que deben cuidarse no se cuidan –pacientes– y los que deben pensar en el bien del otro sólo piensan en su propio interés –«médicos».

Creemos que aún es tiempo de recargar la escalera en la pared correcta, antes de que la caída sea más dolorosa.

Bibliografía

1. Bray GA. To treat or not to treat: that is the question. *Obes Res* 1997; 5: 634-635.
2. Korner J, Leibel RL. To eat or not to eat-how the gut talks to the brain. *N Engl J Med* 2003; 349: 926-928.
3. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 1194-1199.
4. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Shepherd GM, Rode RA, Renz ChL, for the SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010; 363: 905-917.
5. 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.
6. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjörström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diab Care* 2004; 27: 155-161.
7. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. *CMAJ* 2007; 176: 1-117 Online.
8. Obesity guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children NICE clinical guideline 43. *Developed by the National Collaborating Centre for Primary Care and the Centre for Public Health Excellence at NICE* (www.nice.org.uk/CG043fullguideline) and the National Library for Health (www.nlh.nhs.uk).
9. Ioannides-Demos LL, Piccenna L, McNeil JJ. Pharmacotherapies for obesity: Past, current, and future therapies. *J Obes* 2011; 179674. Epub 2010 Dec 12.

Correspondencia:

Dr. Eduardo García-García

E-mail: egarciaendocrino@aol.com