

Estudio clínico controlado en pacientes caninos obesos con tratamiento con sibutramina.

A placebo-controlled trial of sibutramine treatment in obese dogs.

Edson Montero¹MV; Sandra Concha¹MV; Enrique Contreras²MV; María Jaqueline Sepúlveda³MV.

Recibido : Junio 2011.
Aceptado: Noviembre 2011.

Resumen

Se realizó un estudio clínico controlado con el propósito de evaluar el peso corporal y parámetros fisiológicos en caninos obesos bajo la administración oral de sibutramina respecto a un placebo, como una alternativa económica a las dietas de prescripción.

Se utilizaron 9 hembras obesas, mestizas, castradas, con edad y peso promedios de 4,8 años y 19,26 kg, respectivamente. Se excluyeron animales con cualquier patología. Durante un primer período de 45 días a los animales se les administró placebo y en un segundo período se les administró sibutramina oral (10 mg/1m²/día). Se realizaron exámenes hematológicos, electrocardiográficos, cardiovasculares que incluyeron frecuencia cardíaca y presión arterial (sistólica, diastólica y media), registro de peso y condición corporal, los días 0, 15, 45, 75 y 90 del estudio. El estudio estadístico se realizó mediante ANOVA con medidas repetidas, que en caso de significancia se asoció al test de comparación múltiple de Tukey.

No se observaron diferencias significativas entre los dos períodos del estudio para los parámetros hematológicos, bioquímicos, electrocardiográficos, peso y condición corporal, a excepción de la presión arterial. La presión arterial sistólica, diastólica y media subieron en promedio 38,8, 42,3 y 39,4 mmHg, respectivamente ($p < 0,05$).

La administración de sibutramina a hembras canino obesas en un plazo de 45 días produjo un aumento significativo en la presión arterial total y diferenciada, no redujo el peso ni la condición corporal. No presentó diferencias significativas de los parámetros hematológicos, bioquímicos y electrocardiográficos, respecto de la administración de placebo.

Palabras clave: anorexígeno, obesidad, perros.

Abstract

We conducted a placebo-controlled trial to evaluate the body weight and physiological parameters in obese dogs on oral administration of sibutramine versus placebo, as an economical alternative to prescription diets.

Nine female obese dogs were used, crossbred, castrated were used with age and weight averages of 4.8 years and 19.26 kg, respectively. Animals were excluded any pathology. An initial period of 45 days to animals given placebo and in a second term were given oral sibutramine (10 mg/1 m²/day). Hematological tests were performed, electrocardiographic, cardiovascular included heart rate and blood pressure (systolic, diastolic and mean), log weight and body condition on days 0, 15, 45, 75 and 90 of the study. Statistical analysis was performed by repeated measures ANOVA, in case of significance was used Tukey Multiple Comparison test.

There were no significant differences between the two study periods for the haematological parameters, biochemical, electrocardiographic and, weight and body condition, except for blood pressure. Systolic, diastolic and mean average rose 38.8, 42.3 and 39.4 mmHg, respectively ($p < 0.05$).

The administration of sibutramine in obese female dog within 45 days produced a significant increase in blood pressure differential did not reduce weight or body condition. No significant differences in haematological parameters, biochemical and electrocardiographic, compared with the placebo.

Keywords: anorexiant, obesity, dogs.

Introducción

La obesidad corresponde a un desbalance metabólico entre la ingesta de alimentos y el gasto energético del individuo, lo que conduce a una acumulación excesiva de tejido adiposo en el organismo¹, definiéndose en el perro como el aumento del peso en más de un 30% sobre el peso corporal óptimo para la raza.²

El peso corporal por sí solo no es un buen indicador de obesidad, es por ello que estimar la condición corporal es de gran ayuda para determinar el estado nutricional real de un animal. La condición corporal se define como la proporción de tejidos grasos respecto del tejido magro, el que se utiliza para calcular el porcentaje de grasa corporal. Animales que presentan una calificación de condición corporal óptima poseen entre 15 a 20% de grasa corporal. En general,

perros que presentan contorno y silueta corporal normal, prominencias óseas palpables, pero que no sobresalen de la superficie cutánea y grasa intrabdominal insuficiente para interferir con la palpación abdominal, presentan una condición corporal óptima³

La frecuencia de la obesidad canina oscila entre el 24% y 44%. Estudios realizados en países europeos demuestran una prevalencia de, al menos, un 20% de perros obesos en la población canina de la Comunidad Económica Europea.⁴

Dentro de los factores predisponentes a considerar se encuentra la raza. Las predisposiciones raciales están vinculadas, en parte, a los factores genéticos y, especialmente, a la relación masa magra/masa grasa que determina las necesidades energéticas del mantenimiento corporal.⁴

Los factores determinados genéticamente son responsables de mantener el equilibrio entre los aportes alimentarios y el gasto energético. Cuando abunda el alimento, como es en caso de animales domésticos que viven en espacio limitado, éstos ya no mantienen dicho equilibrio metabólico.⁵

La frecuencia de la obesidad aumenta con la edad del perro. Aparece sólo en el 6% de los cachorros con edades comprendidas entre los nueve y los doce meses y asciende al 40% en los individuos adultos. La proporción de individuos obesos no llega al 20% en perros de cuatro o menos años de edad, mientras que supera el 50% entre siete y ocho años. En el caso de aquellos cánidos que superan los nueve años de edad, dicho porcentaje bordea el 70%.⁶

El tipo de alimentación es un factor importante, debido a que un mínimo cambio en la alimentación de los perros, tal como un 8% de incremento en el aporte energético de la forma lipídica (sin modificar los aportes energéticos totales), lleva a un aumento significativo del depósito de grasa abdominal sin modificación del peso corporal.⁷

Otro factor que aumenta el riesgo de obesidad es la esterilización, no existiendo diferencias entre machos castrados y hembras. Las hormonas sexuales modifican directa e indirectamente el metabolismo celular; es así como los estrógenos poseen un efecto anorexígeno. Las perras esterilizadas, al no poseer este freno, ingieren en promedio un 20% más de alimento que las hembras enteras. La frecuencia de la obesidad en animales esterilizados es de un 32% en comparación de un 15% de animales enteros, sin hacer distinción entre machos y hembras.⁶

El sedentarismo y la baja frecuencia de ejercicio son un factor primordial en el desarrollo de la obesidad. La prevalencia de esa condición corporal disminuye proporcionalmente según la duración del ejercicio diario, sin embargo, es imposible determinar si la obesidad es la responsable de una limitación de la actividad física o si la falta de ejercicio es la que constituye uno de los factores responsables de la obesidad.⁶

En cuanto a la dimensión social del alimento, los propietarios de animales obesos atienden todas las peticiones del animal como si fueran una petición de comida y se preocupan poco por una dieta equilibrada. Algunos propietarios cometen el error de utilizar los alimentos como sustituto de disciplina o promotor de conductas deseadas en reemplazo de aquellas conductas viciosas.⁴

Algunos de los cuadros asociados a obesidad son los trastornos respiratorios que se caracterizan por disnea, la cual se exacerba después del ejercicio. Los individuos obesos respiran de una forma rápida y superficial de tal forma que el volumen tidal es muy bajo, disminuyendo el intercambio gaseoso efectivo.⁸

La obesidad tiene importantes consecuencias a nivel cardiovascular debido al aumento del gasto cardíaco, frecuencia cardíaca y alteración de la función ventricular. En perros con enfermedad cardíaca previa, el aumento de peso las agrava. Esta forma de insuficiencia cardíaca se asocia con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad debido a la muerte súbita, así como también a la aparición de arritmias cardíacas.⁸

Producto de la obesidad, el ángulo que se forma entre el esófago y estómago se debilita, llevando a la regurgitación del ácido clorhídrico hacia el esófago, lo que genera cuadros crónicos de esofagitis. Otra patología atribuible es la insuficiencia hepática, como resultado de una degeneración grasa.⁸

Los caninos obesos tienen menos receptores de insulina; esto se debe a que hay un incremento de la adiposidad corporal, la cual actúa como un órgano endocrino activo produciendo hormonas como leptina y adiponectina, las que disminuyen la concentración de estos receptores y deteriora la función de las células beta del páncreas, lo que puede generar una diabetes mellitus.⁹

La frecuencia de enfermedades de la piel en perros obesos es de un 40-50% superior en comparación a perros que mantienen su peso normal; esto se debe a que en individuos con sobrepeso hay un aumento de sobrepieles, los cuales hacen propicio el desarrollo de agentes patógenos como hongos y bacterias, entre otros.⁸

¹Facultad de Medicina Veterinaria. Universidad San Sebastián. Concepción.

²Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción.

³Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad de Concepción.

El sobrepeso lleva a graves problemas como son la artritis, ruptura del disco intervertebral y de ligamentos. Cuando más alta es la obesidad menor es la tolerancia al ejercicio y esto hace que el animal sea menos activo y su obesidad sigue aumentando. Debido a la inactividad los músculos se atrofian y el riesgo de fracturas aumenta considerablemente.⁸

Dentro del tratamiento nutricional para perros con tendencia a la obesidad o ya obesos, existen alimentos dietéticos, con fórmula rica en fibra, la cual sirve como apoyo nutricional para perros que sufren enfermedades como diabetes mellitus, constipación y diarrea. También existen otras alternativas nutricionales dietéticas, con fórmulas baja en grasas y calorías, altas en fibra y l-carnitina para la disminución de peso, ya que ésta ayuda a quemar las grasas e incrementar la masa muscular. Estos tratamientos son efectivos para la disminución de peso, sin embargo, el fracaso de estos ocurre una vez terminada la dieta, debido a que los propietarios no mantienen una ingesta nutricional equilibrada para su perro.¹⁰

La gran limitante en tratamiento de la obesidad es el costo, ya que no todos los propietarios tienen los medios económicos para poder adquirir y mantener dicha terapia con este tipo de dieta. Considerando lo anterior, es atingible postular como alternativa un tratamiento farmacológico.

Un fármaco clásico en tratamiento de la obesidad humana es la sibutramina, anorexígeno, termogénico, con ciertos efectos antidepresivos, que favorecen el control de la ansiedad y el bloqueo de los impulsos, cuyo mecanismo de acción se expresa como inhibidor específico de la recaptación de noradrenalina y serotonina en las terminales neuronales del sistema nervioso simpático a nivel central y periférico. El antagonismo de este fármaco sobre los receptores de serotonina 5HT 2A y 2C, así como sobre los receptores adrenérgicos beta-1 a nivel central, brindan propiedades de supresión del apetito y prolongación de la saciedad post-ingesta.¹¹

A nivel periférico, el antagonismo sobre los receptores adrenérgicos beta-3, especialmente en el tejido adiposo, hace que se incremente la tasa metabólica y, por lo tanto, el gasto energético sea ligeramente mayor. Aunque posee un mecanismo de acción central, la sibutramina no posee potencial de adicción, porque no afecta las señales dopaminérgicas.²

Dentro de las investigaciones para medir los efectos cardiovasculares producto de la administración de sibutramina, realizadas en pacientes humanos obesos, de los cuales cerca del 50% eran hipertensos, aproximadamente un 43%

de estos presentaron disminución de sus presiones arteriales media, sistólica y diastólica, aunque no disminuyeron o aumentaron su peso. En pacientes normotensos se presentó un evento contrario, debido a que aumentaron sus presiones arteriales atenuadas con el aumento de la pérdida de peso. La frecuencia del pulso fue uniformemente elevada, independiente de la presión arterial o el cambio en el estado peso.¹³

Durante el tratamiento con sibutramina en pacientes humanos obesos, se evaluaron los efectos sobre el peso corporal, masa grasa, metabolismo de glucosa plasmática, lípidos séricos y resistencia a la insulina. Se obtuvieron resultados favorables como pérdida de peso corporal, disminución de glucosa plasmática e insulina sérica en ayunas, disminución de los triglicéridos y colesterol total. En conclusión, la sibutramina es bien tolerada por los pacientes y presenta buenos resultados.¹⁴

Los efectos secundarios de la sibutramina se han obtenido a través de estudios controlados con placebo, realizados en humanos, en los cuales el 9 % de los pacientes tratados con el fármaco y el 7% de los tratados con placebo presentaron efectos adversos. Los más comunes corresponden a constipación, fiebre, diarrea, flatulencia, edema periférico, disnea, nefritis intersticial aguda y pruebas de función hepática anormales como el aumento de las transaminasas, LDH, fosfatasa alcalina y bilirrubina en 1.6%.¹⁵

En base a lo anteriormente expuesto y considerando la nula investigación realizada en obesidad canina, se diseñó un estudio clínico controlado con el objeto de evaluar la sibutramina en el tratamiento de la obesidad en perro, considerando parámetros cardiovasculares, electrocardiográficos, hematológicos y de bioquímica clínica, durante la reducción de peso y condición corporal.

Materiales y Método

Determinación del tamaño muestral

Se realizó un estudio clínico controlado, utilizando la siguiente fórmula para la obtención del tamaño muestral (n):

$$n = \frac{2 (Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2 \delta^2}{d^2}$$

Donde:

- δ : Error Estándar del ensayo de referencia
- $Z_{1-\alpha}$: Seguridad (para 0.05)
- $Z_{1-\beta}$: Nivel de Probabilidad (para 0.20)
- d : es la diferencia de las medias del grupo experimental y el grupo control

Young MJ. et al, *Ann Intern Med.* 1983; 99(2):248-51.¹⁶

Criterio de inclusión

Se trabajó con nueve hembras caninas, mestizas, castradas, obesas, menores de cinco años de edad, que presentaron una condición corporal igual o superior a cuatro, según la escala de la Enciclopedia de la Nutrición Clínica Canina.¹⁷

Criterio de exclusión

Para la realización del estudio se excluyeron todos los caninos machos, sin distinción de edad ni raza, y aquellas hembras caninas enteras y las que se encontraban cursando signología compatible con enfermedades infecciosas, degenerativas y/o crónicas, diagnosticadas a través de un examen clínico o de laboratorio. Se descartaron aquellas hembras enteras que presentaban celo. La selección de los individuos fue aleatoria, evitando todo riesgo de sesgo.

Diseño experimental

Se consideró para el grupo seleccionado dos tiempos experimentales de 45 días cada uno. En el primer tiempo experimental se administró placebo y en el segundo tiempo experimental se administró sibutramina en dosis de 10 mg por m². La presentación del producto fue jarabe (Recetario Magistral, Farmacias Ahumada, Santiago, Chile.), con una concentración de 5 mg por ml, administrándose vía oral desde el día 46 al 90.

El estudio duró tres meses, en los cuales se realizó registro de peso y condición corporal por cada ejemplar, considerando exámenes cardiovasculares tales como frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, diastólica y media registrado por monitor multiparámetro (Analogic, modelo Lifegard. Wakerfield. MA. USA); exámenes hematológicos, de bioquímica clínica: urea, creatinina, glucosa, calcio, alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) (Laboratorio universitario) y parámetros electrocardiográficos (Electrocardiógrafo Biocare digital single Channel, modelo ECG 101. AC 220 V 50Hz, Shanzhen, China). Los registros por cada ejemplar se obtuvieron los días 0, 15, 30, 45, 75 y 90 del ensayo.

La obtención de la muestra sanguínea individual se realizó de la vena cefálica; previo a esto, el área fue depilada y desinfectada. Cada muestra fue almacenada en tres tubos para el efecto. Un primer tubo con EDTA para hemograma, segundo tubo con fluoruro de sodio para determinación de glucosa y el último tubo libre para exámenes de bioquímica clínica.

Registro de datos

Los datos obtenidos fueron registrados en tablas Excel por parámetro de estudio, expresándose en valores promedios y error estándar, tanto en animales en que se administró placebo como sibutramina. En los registros electrocardiográficos, al parámetro QT se realizó la corrección (QTc) de acuerdo a la fórmula de Fridericia.¹⁸

Análisis estadístico

La determinación fue expresada en valores promedio y error estándar, las que se sometieron a ANOVA con medidas repetidas y Test de Tukey's para comparación de los períodos de estudio (control y experimental), con un intervalo de confianza del 95%, considerando significativo un valor p < 0,05. El programa estadístico usado fue Stragraphics Prism 3. 2003.

Resultados

Tras la comparación de datos mediante ANOVA para los cambios en el peso, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tiempos experimentales (p < 0.05). Tal como lo demuestra la figura 1.

En la comparación de datos mediante ANOVA para los cambios en la condición corporal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tiempos experimentales (p > 0,05). Tal como lo demuestra la figura 2.

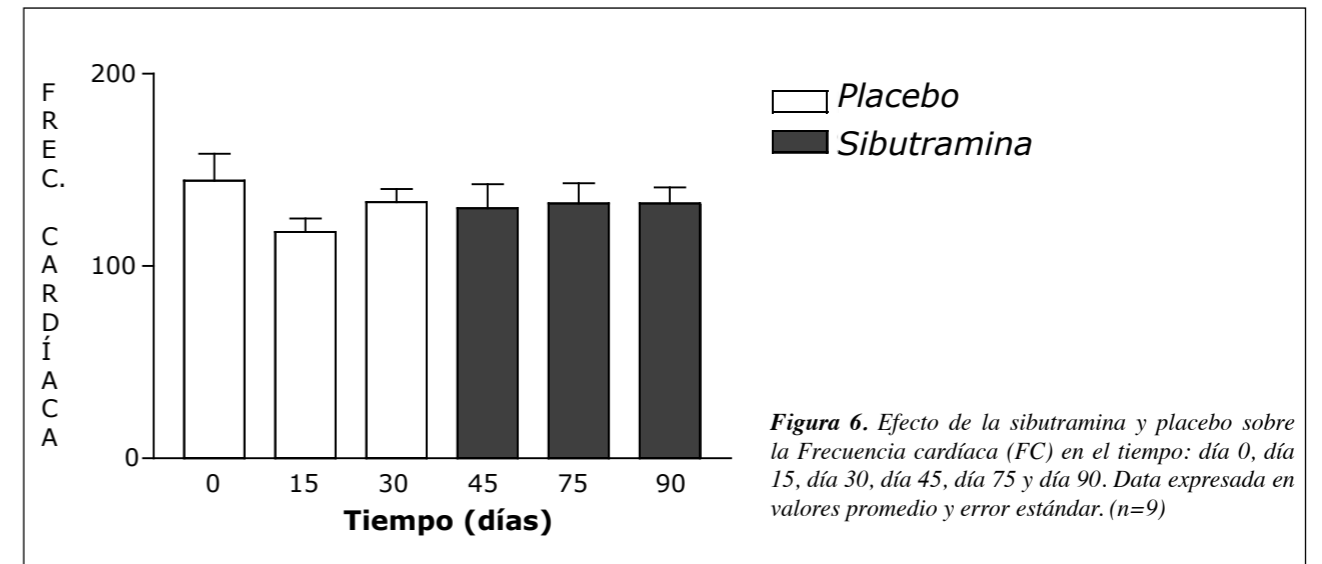
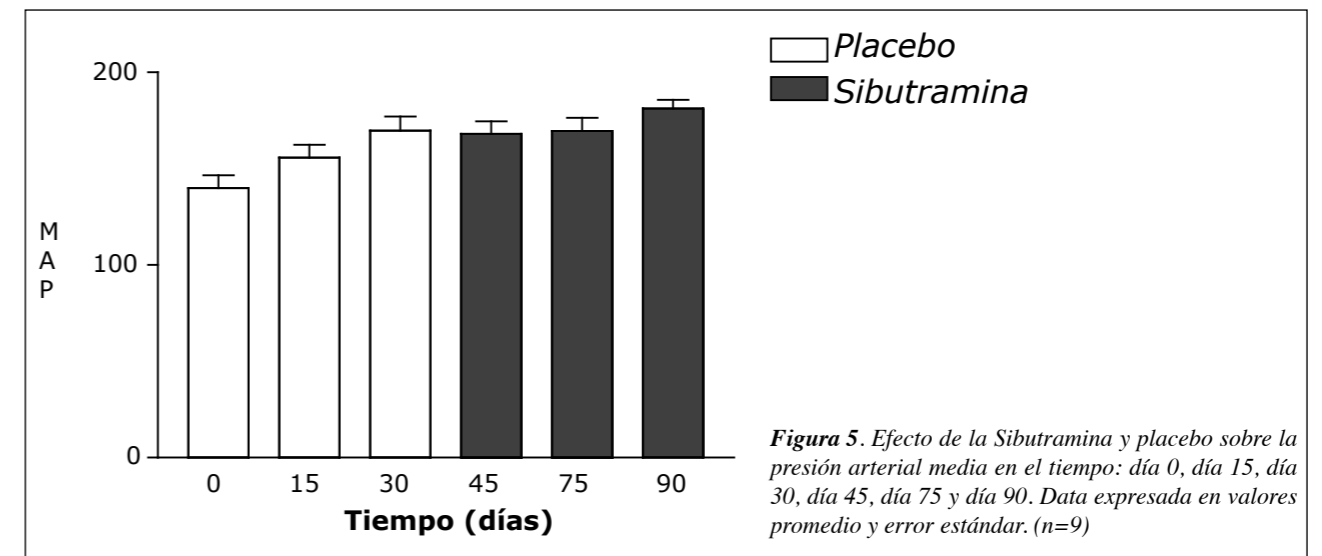
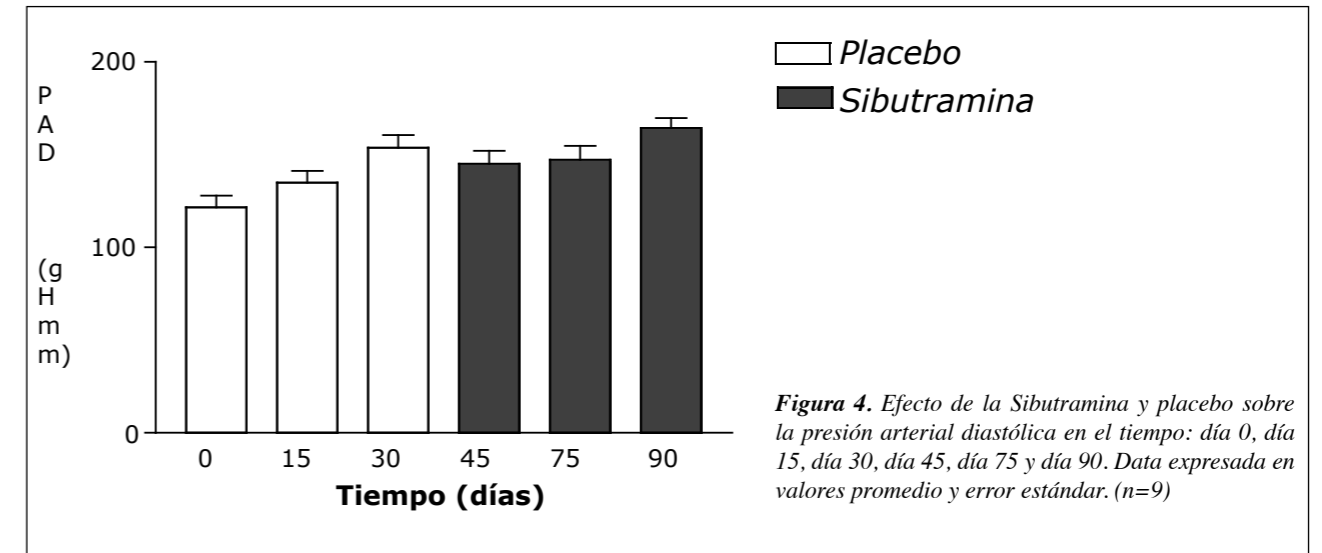
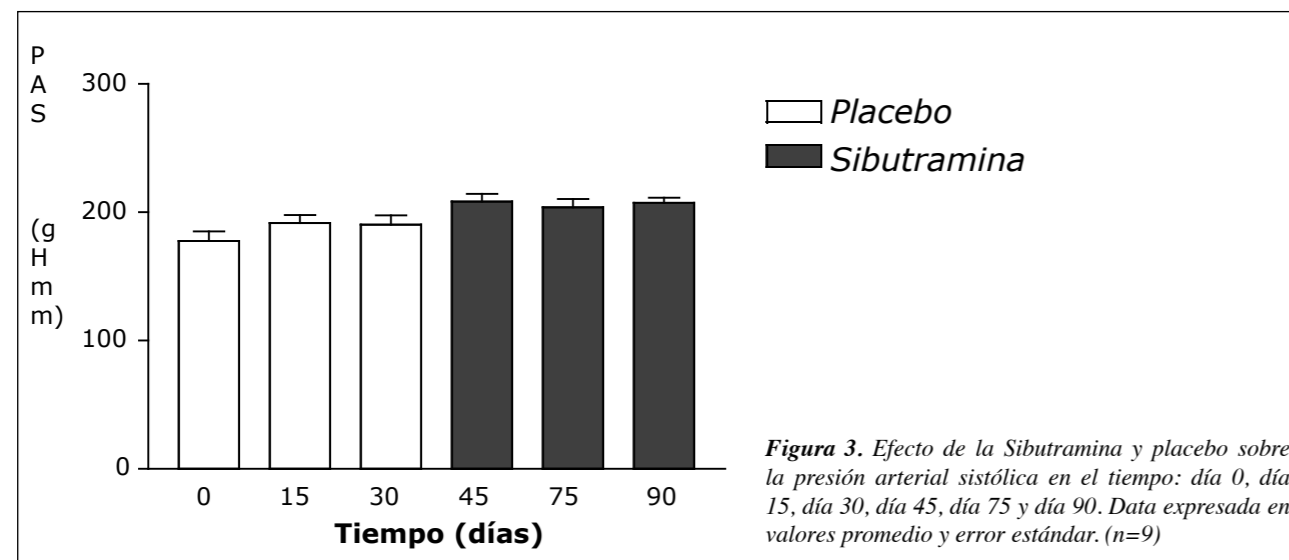
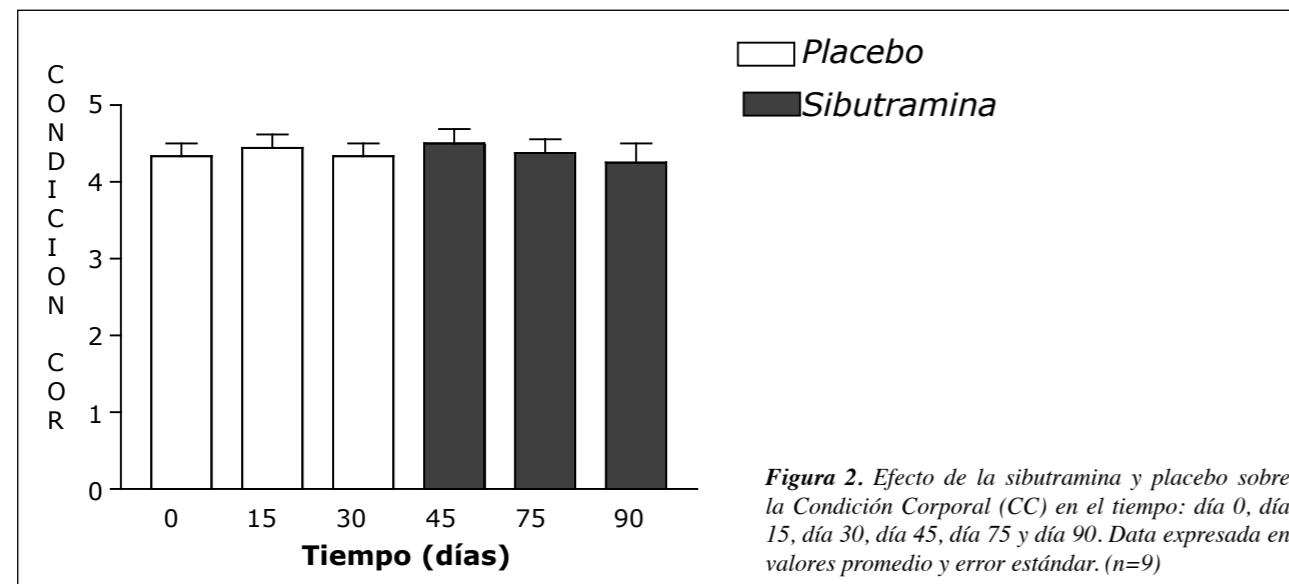
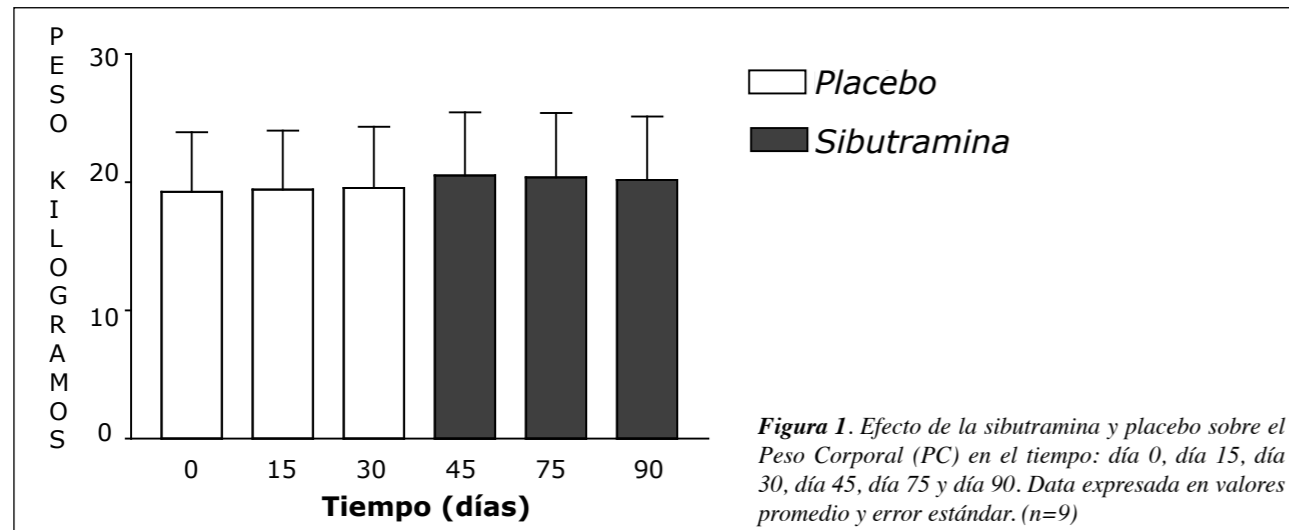
En la figura 3, tras la comparación de datos mediante ANOVA con Test de Tukey's, se observó un aumento significativo de la presión arterial sistólica en los tiempos 45 y 90 días (p < 0.05), tiempos en cual a los animales se les administró sibutramina.

En la figura 4, tras la comparación de datos mediante ANOVA con Test de Tukey's, se observó un aumento significativo de la presión arterial diastólica en el tiempo del día 90 (p < 0.05), tiempo en cual a los animales se les administró sibutramina.

En la figura 5, tras la comparación de datos mediante ANOVA con Test de Tukey's, se observó un aumento significativo de la presión arterial media en los tiempos 45, 75 y 90 días (p < 0.05), tiempos en cual a los animales se les administró sibutramina.

Luego de la comparación de datos mediante ANOVA para los cambios de frecuencia cardíaca, no se encontraron diferencias significativas entre ambos tiempos experimentales (p < 0.05). (Figura 6)

La comparación de los datos mediante el



análisis estadístico ANOVA para los parámetros hematológicos en serie roja, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos tiempos experimentales ($p < 0.05$). (Ver tabla 1).

Luego de la comparación de los datos mediante el análisis estadístico ANOVA para los parámetros hematológicos en serie blanca, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tiempos experimentales ($p < 0.05$). (Ver tabla 2)

Tabla 1. Efecto de la sibutramina y placebo sobre los parámetros hematológicos de serie roja en el tiempo: día 0, día 15, día 30, día 45, día 75 y día 90. Data expresada en valores promedio y error estándar. ANOVA (n=9)

| Parámetros | | 0 | | 15 | | 30 | | 45 | | 75 | | 90 | | p |
|-------------|----------------------|------|---------------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----|
| | | Prom | ES | Prom | ES | Prom | ES | Prom | ES | Prom | ES | Prom | ES | |
| Eritrocitos | x10 ⁶ /MI | 5,92 | 0,12 | 6,01 | 0,21 | 5,88 | 0,23 | 5,88 | 0,22 | 5,91 | 0,20 | 6,01 | 0,24 | ns |
| Hematocrito | % | 43,6 | 0,62 | 43 | 1,06 | 43 | 0,94 | 41 | 0,53 | 42,25 | 1,39 | 43 | 1,52 | ns |
| Hemoglobina | gr/ dL | 12,5 | 0,40 | 12,52 | 0,34 | 12,2 | 0,31 | 12,22 | 0,28 | 13,42 | 0,35 | 13,21 | 0,39 | ns |
| Plaquetas | x10 ³ /mL | 327 | 10,95 | 320 | 14,60 | 339,3 | 15,24 | 330 | 20,67 | 299,5 | 14,46 | 315,5 | 18,92 | ns |
| VCM | fL | 73,3 | 1,707 102 | 72,60001 | 2,65 | 72,03 | 2,69 | 70,28 | 2,59 | 72,9 | 3,58 | 72,98 | 2,94 | ns |
| CHCM | gr/dl | 28,3 | 0,942 0721 | 29,37778 | 0,86 | 28,23 | 0,72 | 29,8 | 0,80 | 31,58 | 1,29 | 31,68 | 1,09 | ns |

Prom: Promedio, ES: Error Estándar, p: Probabilidad estadística. ns: No significativo.

Tabla 2. Efecto de la sibutramina y placebo sobre los parámetros hematológicos de serie blanca en el tiempo: día 0, día 15, día 30, día 45, día 75 y día 90. Data expresada en valores promedio y error estándar. ANOVA (n=9)

| Parámetros | | 0 | | 15 | | 30 | | 45 | | 75 | | 90 | | p |
|-------------|----------------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|----|
| | | Prom | ES | Prom | ES | Prom | ES | Prom | ES | Prom | ES | Prom | ES | |
| Leucocitos | x10 ³ /mL | 21,2 | 9,24 | 11,91 | 0,76 | 12,3 | 1,04 | 13,2 | 1,02 | 12,81 | 0,94 | 13,22 | 0,96 | ns |
| Basófilos | % | 1,44 | 0,29 | 1,11 | 0,20 | 1,44 | 0,29 | 1,375 | 0,18 | 1,87 | 0,12 | 1,75 | 0,16 | ns |
| Eosinófilos | % | 0,77 | 0,32 | 0,44 | 0,17 | 0,33 | 0,23 | 0,5 | 0,18 | 0,62 | 0,18 | 0,62 | 0,18 | ns |
| Segmentados | % | 58,11 | 2,37 | 57,44 | 1,98 | 59,66 | 2,99 | 65,75 | 2,82 | 63,3 | 2,75 | 64,87 | 2,88 | ns |
| Linfocitos | % | 37,33 | 2,29 | 38,77 | 2,04 | 35,11 | 2,20 | 30,5 | 2,54 | 32,37 | 2,75 | 33,35 | 2,83 | ns |
| Monocitos | % | 1,66 | 0,28 | 2,33 | 0,33 | 2,11 | 0,26 | 1,875 | 0,22 | 1,87 | 0,22 | 1,87 | 0,22 | ns |

Prom: Promedio, ES: Error Estándar, p: Probabilidad estadística. ns: No significativo.

Tabla 3. Efecto de la sibutramina y placebo sobre los parámetros de bioquímica clínica en el tiempo: día 0, día 15, día 30, día 45, día 75 y día 90. Data expresada en valores promedio y error estándar. ANOVA (n=9)

| Parámetros | | 0 | | 15 | | 30 | | 45 | | 75 | | 90 | | p |
|------------|--------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----|
| | | Prom | ES | Prom | ES | Prom | ES | Prom | ES | Prom | ES | Prom | ES | |
| Uremia | mmol/L | 4,5 | 0,43 | 4,34 | 0,361 | 4,35 | 0,36 | 4,03 | 0,33 | 3,82 | 0,33 | 4 | 0,36 | ns |
| Creatinina | umol/L | 69,83 | 8,21 | 72,60 | 8,11 | 69,86 | 9,88 | 68,71 | 9,41 | 75,31 | 9,18 | 74,78 | 9,93 | ns |
| Calcio | mmol/L | 2,54 | 0,15 | 2,58 | 0,12 | 2,61 | 0,13 | 2,38 | 0,19 | 2,45 | 0,19 | 2,51 | 0,18 | ns |
| ALT | U/L | 48 | 9,73 | 54,44 | 7,66 | 44,22 | 13,09 | 58,25 | 13,86 | 75,15 | 5,99 | 71,37 | 8,16 | ns |
| AST | U/L | 58 | 6,02 | 68,77 | 6,94 | 67 | 12,69 | 70,75 | 12,68 | 61,15 | 17,17 | 69,25 | 15,08 | ns |
| FA | U/L | 69 | 8,82 | 72,88 | 7,55 | 71,77 | 9,65 | 104 | 8,12 | 81,37 | 12,19 | 95,65 | 10,56 | ns |
| Glicemia | mmol/L | 3,13 | 0,22 | 3,46 | 0,26 | 3,45 | 0,28 | 3,22 | 0,30 | 2,93 | 0,31 | 3,07 | 0,29 | ns |

Prom: Promedio, ES: Error Estándar, p: Probabilidad estadística. ns: No significativo.

En la tabla 3, tras la comparación de los datos mediante el análisis estadístico ANOVA para los parámetros de bioquímica clínica, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tiempos experimentales ($p < 0.05$).

Tras la comparación de los datos mediante el análisis estadístico ANOVA para el electrocardiograma, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tiempos experimentales ($p < 0.05$).

Tabla 4. Efecto de la sibutramina y placebo sobre los parámetros electrocardiográficos en el tiempo: día 0, día 15, día 30, día 45, día 75 y día 90. Data expresada en valores promedio y error estándar. (n=9)

| Parámetros | | 0 | | 15 | | 30 | | 45 | | 75 | | 90 | | p |
|---------------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|------|--------|-------|-------|-------|--------|----|
| | | Prom | ES | Prom | ES | Prom | ES | Prom | ES | Prom | ES | Prom | ES | |
| Segmento ST | mV. | 0,24 | 0,017 | 0,24 | 0,029 | 0,22 | 0,028 | 0,25 | 0,042 | 0,23 | 0,032 | 0,25 | 0,032 | ns |
| Onda P | mseg | 0,04 | 0,002 | 0,042 | 0,002 | 0,042 | 0,002 | 0,03 | 0,005 | 0,03 | 0,003 | 0,03 | 0,0032 | ns |
| | mV. | 0,08 | 0,091 | 0,12 | 0,11 | 0,05 | 0,10 | 0,10 | 0,11 | 0,08 | 0,099 | 0,074 | 0,097 | ns |
| Complejo QRS | mseg | 0,05 | 0,004 | 0,05 | 0,006 | 0,05 | 0,004 | 0,05 | 0,0036 | 0,04 | 0,006 | 0,04 | 0,003 | ns |
| | mV. | 1,96 | 0,25 | 2,15 | 0,23 | 1,91 | 0,23 | 1,98 | 0,25 | 1,98 | 0,22 | 1,96 | 0,22 | ns |
| Onda T | mseg | 0,02 | 0,003 | 0,03 | 0,003 | 0,02 | 0,003 | 0,02 | 0,0036 | 0,027 | 0,003 | 0,02 | 0,003 | ns |
| | mV. | 0,26 | 0,13 | 0,21 | 0,14 | 0,15 | 0,11 | 0,21 | 0,15 | 0,26 | 0,15 | 0,22 | 0,14 | ns |
| Intervalo PR | mseg | 0,15 | 0,005 | 0,15 | 0,006 | 0,14 | 0,007 | 0,15 | 0,006 | 0,14 | 0,008 | 0,14 | 0,008 | ns |
| Intervalo QTc | mseg | 0,10 | 0,007 | 0,10 | 0,008 | 0,10 | 0,004 | 0,10 | 0,006 | 0,09 | 0,01 | 0,10 | 0,006 | ns |

Prom: Promedio, ES: Error Estándar, p: Probabilidad estadística. ns: No significativo.

Discusión

La sibutramina se utiliza habitualmente como parte de un enfoque integral del tratamiento de la obesidad que incluye cambios en el estilo de vida.⁶ Este fármaco ha mostrado un efecto reductor de peso en estudios clínicos de pacientes humanos obesos y los efectos colaterales son leves como hipertensión arterial, taquicardia, insomnio y sequedad de la boca.²⁰ En la literatura revisada no existen estudios de los efectos de sibutramina administrada en caninos.

Tras la administración de sibutramina en este estudio se evaluó el peso y condición corporal de caninos obesos de los cuales uno de ellos abandonó el tratamiento. Se observó una resistencia a la pérdida de peso y cambios en su condición corporal dentro de la farmacoterapia en 45 días, efecto que se atribuye al metabolismo disminuido que experimentaron los pacientes durante el período de estudio, debido a que no se estableció un hábito diario de ejercicio ni se cambió la dieta habitual por una hipocalórica.²³ El estilo de vida sufrió variación, debido a que ese no fue el propósito del este estudio y además los perros presentaron características y necesidades energéticas muy distintas. Esto se determinó por diferencias en el espesor del pelaje, composición corporal (relación masa magra/masa grasa), tipo de actividad y/o factores genotípicos individuales.⁴

El presente estudio se correlaciona con el ensayo realizado en humanos por Wadden y colaboradores (2001), quienes administraron sibutramina a adolescentes obesos en dosis normales (10mg/día) y no se encontraron diferencias significativas en la reducción de peso y en la disminución del gasto energético en reposo¹⁹, a diferencia de otro estudio realizado por Berkowitz y colaboradores (2003), en el cual se observó

variación en el peso de adolescentes obesos ante la administración de sibutramina, asociada a una terapia conductual; donde los pacientes presentaron diferencias significativas al término del tratamiento.²²

Otro aspecto evaluado ante la administración del fármaco fue la presión arterial. Este medicamento ha inducido aumentos clínicamente significativos en la presión arterial de humanos obesos.²³ Los resultados del estudio realizado por Gonzalvez (2002) se correlacionan con el presente estudio, debido a que este fármaco produjo cambios significativos en el aumento de la presión arterial sistólica, con un aumento promedio de 29,7 mmHg; la presión arterial diastólica presentó un aumento promedio de 42,8 mmHg. La presión arterial media aumentó en promedio 41,29 mmHg, en relación al período en que se administró placebo. Este fenómeno se explica por el mecanismo de acción que presenta la sibutramina, que consiste en la inhibición de un 72% de la recaptación de noradrenalina en la neurona presináptica y de un 54% de la serotonina¹⁵, incrementando y facilitando la unión del neurotransmisor a receptores postsinápticos; potenciando su actividad funcional. La noradrenalina ejerce sus efectos a nivel de los receptores alfa, ubicados en las células efectoras de los tejidos inervados por el sistema nervioso simpático. La duración del efecto de este neurotransmisor es finalizado por la recaptación activa hacia la presinapsis mediante transportadores específicos del sarcolema²⁴. Este mecanismo no ocurre tras la administración de sibutramina. La acumulación de noradrenalina en el espacio sináptico lleva a que su acción se incremente a nivel cardiovascular y aumente su concentración en la musculatura lisa vascular, por su acción sobre receptores α_1 y α_2 .²⁴

Por otro lado, la serotonina influye sobre la presión arterial porque actúa sobre receptores 5-

HT1 en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas y en la pared de ciertos vasos. También actúa sobre receptores 5-HT2 que se encuentran tanto en el sistema nervioso central como en tejidos periféricos, especialmente en fibras musculares lisas.²⁵ Este neurotransmisor tiene la capacidad de potenciar la acción vasoconstrictora de la noradrenalina y de otros agentes que contraen la fibra vascular, como la angiotensina II o la PGF2. El mecanismo contráctil está incrementado por la acción de la serotonina sobre el receptor 5HT2A; que además actúa como estimulante de los receptores α_1 .²⁵

Todos estos efectos, producto de la administración de sibutramina, llevaron a un aumento significativo de la presión arterial en cada paciente a lo largo del estudio.

Al analizar la frecuencia cardíaca, observamos que debido al estrés que sufre el animal al momento de ser manipulado en una consulta veterinaria, extraña para ellos, comienza un incremento de catecolaminas circulantes.²⁶ En el presente estudio no se observaron cambios significativos del parámetro, a pesar de la acción que la noradrenalina ejerce al aumentar la contractilidad y la velocidad de conducción cuando interactúa con los receptores β_1 , y por la acción que la serotonina ejerce en el receptor 5HT1A generando cronotropismo positivo.²⁶⁻²⁴ Otro aspecto a considerar es que la frecuencia cardíaca en caninos experimenta variaciones fisiológicas, visualizado en una arritmia sinusal.²⁶ Esta arritmia, fisiológica para la especie, incrementó el error que se registró en la frecuencia cardíaca obtenida durante el estudio.

El análisis de parámetros hematológicos en el presente estudio se correlaciona con un estudio realizado en Corea por Park y colaboradores (2004), en el cual se administró sibutramina a pacientes humanos de sexo masculino que presentaban obesidad, donde durante el período de administración del fármaco no se apreciaron diferencias significativas en el análisis hematológico.²⁷

Al correlacionar nuestros resultados de bioquímica sérica con ensayos realizados en pacientes humanos que ingirieron sibutramina controlados con placebo, se encontró un aumento de un 1,6% de urea, creatinina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y fostatasa alcalina (FA). Los valores clínicamente significativos presentaron incidencia muy baja de 0 a 0,6%. Ensayo que coincide con nuestro estudio, en el cual no observaron diferencias significativas entre ambos períodos experimentales.²⁷

El análisis del electrocardiograma no evidenció alteraciones eléctricas; esto coincide con estudios realizados por Fanghanel y colaboradores (2000), quienes tras el uso de sibutramina en pacientes humanos obesos no observaron diferencias significativas con el grupo control en los parámetros electrocardiográficos (administración de placebo).²⁸

En el presente trabajo se puede concluir que la sibutramina por sí sola es incapaz de reducir el peso y la condición corporal en hembras canino obesas castradas durante los 45 días del estudio. La acción farmacológica de esta droga no modifica los parámetros electrocardiográficos, hematológicos y de bioquímica clínica al compararlo con el control. El principal efecto adverso es el alza significativa de las presiones arteriales estudiadas.

Referencias bibliográficas

1. German, A. 2008. Obesity management: is drug therapy the answer?. European Veterinary Conference Voorjaarsdagen. Ámsterdam, Netherlands. Available at <http://www.ivis.org/proceedings/voorjaarsdagen/2008/gastro/129.pdf> Accessed 15 October 2008
2. Zoran, D. 2007. See spot run: Obesity doesn't have to be permanent. Nott American Veterinary Conference. Available at <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2007/SAE/268.asp?LA=1> Accessed 25 October 2008.
3. Burkholder, W., y P. Toll. 2000. Obesidad. p. 475-501. In M. Hand et al. (eds.). Nutrición Clínica en Pequeños Animales. Santa Fé de Bogotá, Colombia
4. Diez, M., y P. Nguyen. 2007. Obesidad: epidemiología, fisiología y cuidados del perro obeso. Enciclopedia de la nutrición clínica canina. Disponible en http://www.ivis.org/advances/rc_es/chap01part01/chapter.asp?LA=2 Leído el 12 de Octubre de 2008
5. Johnson, G. 2000. Genety factors in obesity.p.24-26. 6th. ed. Proceedings of the 6th educational workshop in pet food labeling and regulations at the 2000 Purina Nutrition, Washington, DC, USA.
6. Robertson, I. 2003. The association of exercise, diet an others factors with owner perceived obesity in privately owned dogs from Metropolitan Perth, WA. Prev. Vet. Med. (Australia) 58: 75-83.
7. Kim, S., M. Ellmerer, G. Van Cites, and R. Bergman. 2003. Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induce by an isocaloric moderate-fat diet in dog. Diabetes. (USA) 52: 2453-2460.
8. Montoya, J. 2008. Canine obesity. Proceeding of the SEVC Southern European Veterinary Conference. Barcelona, Spain. Available at <http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2008/>

montoy1.pdf Accessed 10 October 2008.

9. Mendivil, C. 2005a. Obesidad y síndrome metabólico. Acta Med. Colomb. (Colombia) 30: 163-167.
10. Hodgkinson, S., C Rosales, D. Alomar, D. Boroschek, 2004. Evaluación químico nutricional de alimentos secos comerciales en Chile para perros adultos en mantención. Ach. Med., Vet (Chile) 36: 173-181.
11. Valdelamar L., M. Rodríguez, V. Bermúdez, E. Leal, F. Bermúdez, M. Cabrera, E. Mengual, C. Silva, A. Amell y A. Toledo. 2007. Tratamiento farmacológico de la obesidad: presente, pasado y futuro. AVFT (Venezuela) 26:10-20
12. Mendivil, C. 2005b. Orlistat y Sibutramina en el manejo del síndrome metabólico. Acta Med. Colomb. (Colombia) 30: 168-170.
13. Sharma, A., I. Catterson, W. Coutinho, N. Finer, L. Van Gaal, A. Maggioni, C. Torp-Pedersen, H. Bacher, G. Shepherd, and W. James. 2009. Blood pressure changes associated with sibutramine and weight management - an analysis from the 6 - week lead -in period of the sibutramine cardiovascular outcomes trial (SCOUT). Diabetes Obes. Metab. 28: 2915-2923.
14. Tong, N., X. Ran, Q. Li, B. Tang, R. Li, F. Yang, Y. Liu, and X. Li. 2005. Effects of sibutramine on blood glucose and lipids, body fat mass and insulin resistance in obese patients: a multicenter clinical trial. Zhonghua Nei Za Zhi. 44: 659-663.
15. Behar, R. 2002. Anorexígenos: indicaciones e interacciones. Rev. chi. neuro-psiquiatr. (Chile) 40: 21-36.
16. Young MJ, Bresnitz EA and Strom BL. Sample size nomograms for interpreting negative clinical studies. Ann Intern Med. 1983;99(2):248-51.
17. Pibot P., Biourge V. and Elliott D.A. (2008) Encyclopedia of Canine Clinical Nutrition. Royal Canin. pp.514
18. Tiley, L.P. 1992. Essentials of Canine and Feline Electrocardiogram. Interpretation and Treatment. 3rd. ed., Lea & Febiger, Philadelphia, PA.
19. Wadden, T. R. Berkowitz, D. Sarwer, R. Prus-wisniewski, and C Steinberg. 2001. Benefits of lifestyle modification in the pharmacologic treatment of obesity: a randomized trial. Arc. Intern. Med. (USA) 161: 218-227.
20. Cuevas, A., y M. Reyes. 2005. Lo último en diagnóstico y obesidad. ¿ Hay lugar aún para la terapia conservadora? Rev. Med. Chile. (Chile) 133: 713-722.
21. Fanghanel, G, L. Cortinas, L. Sanchez-Reyes and A. Berber 2001a. Second of a double-blind study clinical trial on sibutramine for treatment of patients suffering essential obesity: 6 months after treatment cross-over. Int. Obes. Relat. Metab. Disord. (México) 25: 741-747.

22. Berkowitz, R., T.Wadden, A.Tersshakovec and J. Cronquist. 2003. Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity and randomized controlled trial. JAMA. (USA).289: 1805-1812.
23. Gonzalez, J. C Oliver, y A. Belenguer. 2002. Seguridad cardíaca y sibutramina. Med. Clin. (España) 119: 356-357.
24. Garcia, J. y J. Meana. 2008. Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos. p. 299-300. En Florez, J., J. Armijo y A. Mediavilla. Farmacología humana. 5th. Edición, Elsevier Masson. Barcelona, España.
25. Pazos, A. 2008. Mediadores celulares I. Histamina y 5-hidroxitriptamina. Farmacología de la migraña. 382. p. In Florez, J., J. Armijo y A. Mediavilla. Farmacología humana. 5th. Edición, Elsevier Masson. Barcelona, España
26. Stephenson, R. 2003a. Actividad eléctrica del corazón. p. 131-132. In Cunningham, J. Fisiología Veterinaria. 3ª. Edición. Saunders. Madrid. España.
27. Park, J. K. Kim, P. Park, J. Suh, and G. Lee. 2004. Relative bioavailability and pharmacokinetics of a new sibutramine formulation in healthy male subjects: A randomized, open-label, two period, comparative crossover study. Clin. Ther. (Korea) 26: 2092-2101.
28. Fanghanel, G, L. Cortinas, L. Sanchez-Reyes and A. Berber 2001b. A clinical trial of the use of sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity. Int. J. Obes. Metab. Disord. (México) 24: 144-150.