

Detección de Sibutramina en orina humana después de la administración de un suplemento dietético

Sibutramine detection in human urine after the administration of dietetic supplement using mass spectrometry-gas chromatography

Rodny Montes de Oca Porto^{1*}

Dayamin Martínez Brito¹

Margarita Teresa Correa Vidal¹

Ariana Rodríguez Fernández¹

Deamelys Hernández Domínguez¹

¹Laboratorio Antidoping. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rodnylad@yahoo.com

RESUMEN

La sibutramina es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina que actúa principalmente a través de un aumento en los mecanismos de saciedad, lo cual lo convierte en un agente anorexígeno. En el año 2010, se retiró del mercado por los efectos adversos que presenta, sobre todo en el sistema cardiovascular. Debido a su potencial abuso en el deporte, fue prohibido por la Agencia Mundial Antidopaje (AMA), desde el año 2006 incluido en el grupo S6 para los estimulantes. El objetivo del presente trabajo es caracterizar los metabolitos específicos de la sibutramina en orina humana obtenidas después de una administración de una dosis única a sujetos sanos 10 mg de sibutramina y cápsulas de “REDUCE WEIGHT FRUTA PLANTA” de venta en Cuba en el mercado informal. Los metabolitos N-desmetil (nor-sibutramina), N-bis-desmetil (bis-nor-sibutramina), hidroxisopropil-nor-sibutramine, hidroxisopropil-bis-nor-sibutramine, hidroxiciclobutano-nor-sibutramine, y el hidroxiciclobutano-bis-nor-sibutramine fueron detectados en las orinas de los voluntarios en concentraciones superiores a 1 µg/mL, la cual es suficientemente alta como para arrojar un resultado positivo en un control antidoping. La aparición y el rápido incremento del mercado informal en Cuba, donde no se quedan fuera los productos como el

“REDUCE WEIGHT FRUTA PLANTA” (de supuesto origen natural y promocionado para la pérdida de peso corporal), obliga a los profesionales relacionados con la Salud Pública en general y en particular a los relacionados con la Medicina del Deporte, mantenerse informados y atentos a las tendencias del consumo de este tipo de productos.

Palabras clave: Sibutramina; suplementos dietéticos; control antidoping.

ABSTRACT

Sibutramine is a norepinephrine and serotonin reuptake inhibitor that acts principally increasing the satiety mechanisms, which converts it into an anorexic agent. In 2010, it was withdrawn from the market due to its adverse effects, especially in the cardiovascular system. Due to its potential abuse in sport, it was banned for the World Anti-Doping Agency since 2006 included into group S6 for Stimulants. The aim of this investigation was to characterize the specific metabolites of sibutramine in human urine after the administration of a single dose to healthy volunteers of 10 mg of sibutramine and 1 capsule of "REDUCE WEIGHT FRUTA PLANT" purchased in La Habana in the “informal market”. The metabolites N-desmethyl (nor-sibutramine), N-bis-desmethyl (bis-nor-sibutramine), hydroxy-isopropyl-nor-sibutramine, hydroxy-isopropyl-bis-nor-sibutramine, hydroxy-cyclobutane-nor-sibutramine, and hydroxy-cyclobutane-bis-nor-sibutramine were detected in the urine of all volunteers at concentrations higher than 1 µg/mL, which is high enough to yield a positive result in anti-doping control. The emergence and rapid increase of the informal market in Cuba, whence products such as "REDUCE WEIGHT FRUTA PLANT" (of supposed natural origin and promoted for the loss of corporal weight) are not left out, it obligates to the professionals related to the Health Public in general and in particular those related with Sport Medicine, to maintain informed and attentive to the trends in the consumption of this type of products.

Key words: Sibutramine; dietary supplements; anti-doping control.

Recibido: 18/02/2019

Aprobado: 28/03/2019

INTRODUCCIÓN

La sibutramina (1-(4-(chlorophenyl)-N, N-dimethyl- α -(2-methylpropyl)cyclobutanemethanamine) es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina que actúa principalmente a través de un aumento en los mecanismos de saciedad, lo cual lo convierte en un agente anorexígeno. La sibutramina es bien absorbida por el tracto gastrointestinal, alcanza la $C_{m\acute{a}x}$ a las 1,2 horas de la ingestión y su semivida terminal es de 1,1 horas. El tiempo de mayor concentración plasmática ($t_{m\acute{a}x}$) de los principales metabolitos ocurre a las 3 horas, y sus semividas plasmáticas es de 14 a 16 horas. La unión a proteínas plasmáticas es del 97 % para la sibutramina y del 94 % para los dos metabolitos más activos. Es metabolizada por el hígado, principalmente por la acción de la enzima CYP3A4, aunque carece de efectos inhibidores o inductores sobre esta enzima. Los principales metabolitos se excretan después de sufrir Fase II del metabolismo, en forma de conjugados con el ácido glucurónico.⁽¹⁾

En el año 2010, se retiró del mercado por los efectos adversos que presenta, sobre todo en el sistema cardiovascular. La sibutramina produce un aumento de la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea, que pueden ser clínicamente significativas en algunos pacientes, se han registrado casos de arritmias, cardiopatías isquémicas y accidentes vasculares por su consumo. Además, presenta gran cantidad de interacciones con otros medicamentos.^(2,4)

Debido a su potencial abuso en el deporte, fue prohibido por la Agencia Mundial Antidopaje y ya en la lista del año 2006 aparece dentro del grupo S6 para los estimulantes y hasta hoy se mantiene prohibido su consumo por parte de los atletas.⁽⁵⁾

Se han publicado varios informes de suplementos nutricionales que están contaminados con sustancias prohibidas. Con los años, la mayor parte de la atención se ha centrado en la presencia de esteroides androgénicos anabólicos. Sin embargo, también se ha reportado la presencia de estimulantes no declarados. Entre ellos pueden citarse la fentermina, fenfluramina, efedrinas y sibutramina, así como MDMA (más conocido como Éxtasis). La fentermina, la fenfluramina y la sibutramina se han encontrado en suplementos promovidos para la pérdida de peso sin quedar declarado en el contenido descrito en la etiqueta.⁽⁶⁾

En la actualidad, en nuestro país se comercializa en el mercado informal un suplemento de origen chino "REDUCE WEIGHT FRUTA PLANTA", promocionado para reducir peso. En su presentación se destaca que es 100 % natural, y en su composición: limón, pectina, noni, espirulina y momórdiga (también conocida como cundeamor chino). El mercado o las vías no formales que facilita la obtención de determinados productos, va incrementándose en

nuestro país. La divulgación de información especializada constituye una herramienta valiosa para ampliar el conocimiento sobre los suplementos.

El objetivo de este trabajo es caracterizar los metabolitos específicos de la sibutramina en orina humana mediante la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, evaluando orinas provenientes de un estudio de excreción controlada en voluntarios sanos. Además, demostrar la ausencia de inocuidad de las cápsulas de “REDUCE WEIGHT FRUTA PLANTA” de venta en Cuba en el mercado informal.

MATERIALES Y MÉTODOS

-Estudio del contenido de una cápsula “REDUCE WEIGHT FRUTA PLANTA”, obtenido en nuestro país en el mercado informal (sitio www.revolico.com a un precio de 10 CUC, 50 cápsulas). Se diluyó el contenido de una cápsula de 15 mg. en agua y la dilución fue analizada por la técnica de cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (CG-EM) junto con un material de referencia de sibutramina a concentración conocida.

-Estudio controlado de excreción de forma farmacéutica dosificada. A dos voluntarias (sexo femenino, edad 33 y 36 años) se le administró una dosis única de sibutramina (tableta de 15 mg.) por vía oral. Las muestras de orina fueron colectadas durante 24 horas y conservadas a 20°C hasta el momento del análisis.

-Estudio controlado de excreción de “REDUCE WEIGHT FRUTA PLANTA” (cápsulas). A tres sujetos (sexo femenino, edad 26 y 36 años) se les administró una cápsula (dosis única) del producto natural. Las muestras de orina fueron colectadas durante 24 horas y conservadas a 20°C hasta el momento del análisis.

-La investigación cumplió con lo establecido en las declaraciones éticas, previstas en la Declaración de Helsinki para los tipos de estudio ya sea en humanos o en animales.

-Las muestras fueron procesadas según se describe en el procedimiento normalizado de trabajo PNT 06.P04 en el Laboratorio Antidoping de La Habana, Cuba, procedimiento acreditado por el Órgano Nacional de Acreditación de la República de Cuba (ONARC).⁽⁷⁾

-Los datos fueron analizados en gráficos de dispersión con el empleo de software Microsoft Office Excel 2007.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El análisis del extracto obtenido de la cápsula y el material de referencia de la sibutramina, confirmó la presencia de esta sustancia en las cápsulas del producto dietético. La concentración de sibutramina estimada en el contenido de la cápsula fue de 5 mg. La figura 1, muestra el producto “REDUCE WEIGHT FRUTA PLANTA”, así como los espectros de masas de la sibutramina obtenidos en el material de referencia de la sustancia y en la cápsula del compuesto natural.

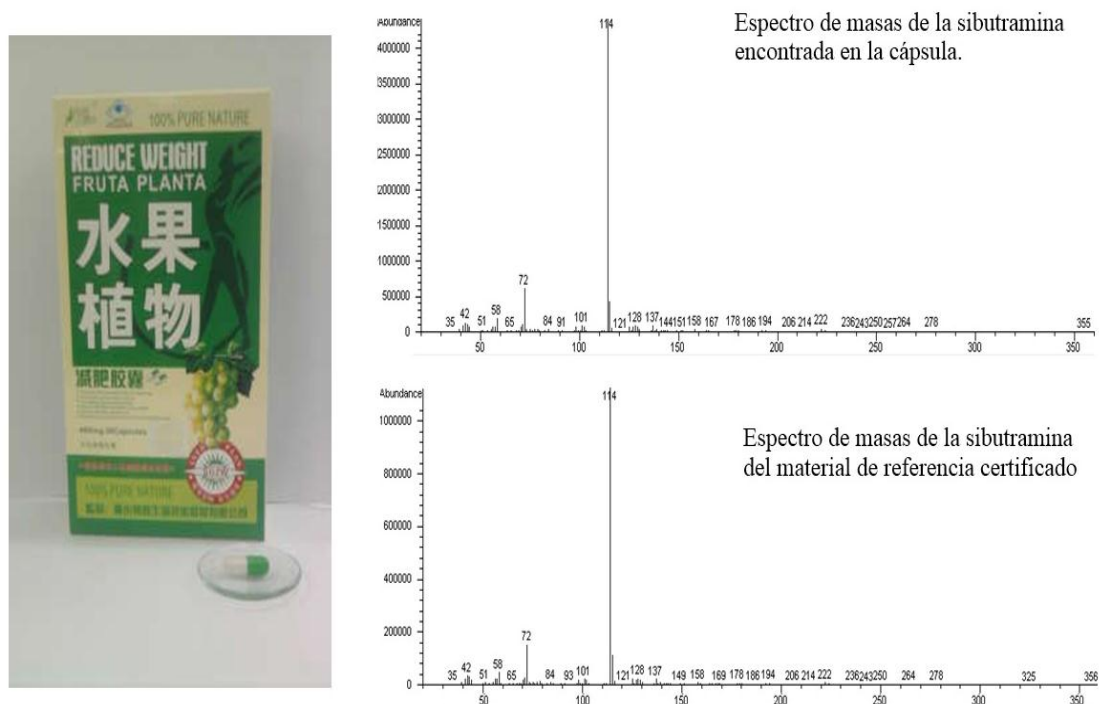


Figura 1. Producto de origen chino adquirido en el mercado informal en Cuba (www.revolicom.com) “REDUCE WEIGHT FRUTA PLANTA” y espectro de masas de la sibutramina encontrada en las cápsulas del producto y el correspondiente a un material de referencia de la sibutramina.

La detección de los metabolitos fundamentales de la sibutramina en orina humana ha sido descrito por varios investigadores en el campo de la analítica del dopaje. Uno de los métodos más reconocidos para su análisis, es mediante el monitoreo de los derivados trimetilsilil por la técnica de espectrometría de masas acopada a cromatografía de gases.^(8,10) El metabolismo de la sibutramina transita por reacciones de N-desmetilación e hidroxilación, fundamentalmente y algunos de sus metabolitos se excretan de forma libre en la orina como es el caso del N-desmetil y el N-bis-desmetil-sibutramina.⁽⁹⁾ El análisis de las orinas provenientes del estudio de excreción luego de una administración de una dosis única de tableta 15 mg. de sibutramina, mostró la presencia de los metabolitos

descritos en la literatura para esta sustancia. Los metabolitos detectados fueron: N-desmetil (nor-sibutramina), N-bis-desmetil (bis-nor-sibutramina), hidroxil-isopropil-nor-sibutramine, hidroxil-isopropil-bis-nor-sibutramine, hidroxil-ciclobutano-nor-sibutramine, y el hidroxil-ciclobutano-bis-nor-sibutramine. Aún cuando el metabolismo posee un alto componente de individualidad, las concentraciones se estimaron por encima de 1 µg/mL, en los dos voluntarios. A las 24 horas aún se pudo detectar altas concentraciones de algunos de los metabolitos (Figura 2).

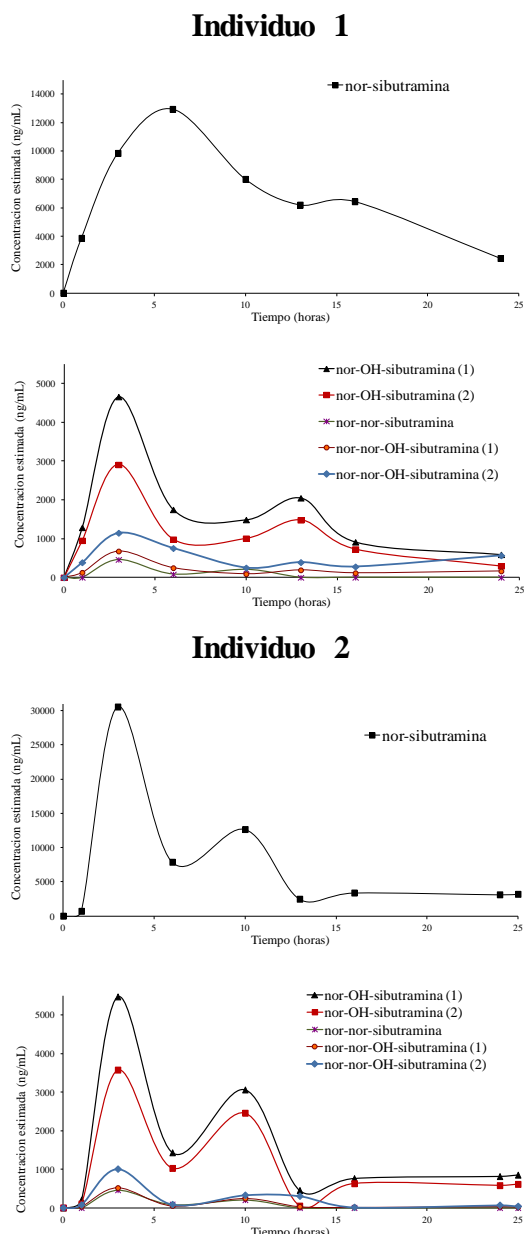


Figura 2. Curvas de excreción urinaria de los metabolitos de la sibutramina analizados. Las curvas de excreción fueron similares en los individuos que consumieron la forma farmacéutica terminada (n=2) y en los que consumieron las cápsulas el producto REDUCE WEIGHT FRUTA PLANTA”.

El análisis de las muestras de los voluntarios a los que se les administró una dosis única del producto "REDUCE WEIGHT FRUTA PLANTA", demostró igualmente la presencia de los metabolitos de la sibutramina. El perfil de excreción urinaria fue similar al observado anteriormente para la tableta. Las concentraciones se mantuvieron hasta las 24 horas de colectadas las orinas, en concentraciones suficientemente altas como para arrojar un resultado positivo de dopaje.

El hallazgo de sustancias dopantes, incluidas en la Lista de Sustancias Prohibidas de la AMA, detectadas en medicamentos de venta libre, suplementos "nutricionales" y preparaciones homeopáticas o naturales, ha sido ampliamente descrito en la literatura especializada.

Uno de los ejemplos más comunes lo constituye precisamente la sibutramina. La presencia de esta sustancia fue descrita por Khoeler y col. en cápsulas y sobres de té de la línea LiDa del proveedor Kunming Dali Industry & Trade Co., Ltd., China. El estudio arrojó que los sobres de té contenían 1.8 mg de la sustancia, mientras que las cápsulas contenían 34 mg, tres veces más de la dosis habitual de la sibutramina (10-20 mg/día). Dos de los metabolitos fueron detectados desde las 5 horas de consumido y aún a las 53 horas de colección uno de ellos era fácilmente detectable en la orina.⁽¹¹⁾

Entre las publicaciones que constituyen revisiones obligadas acerca del tema sobre la presencia de sustancias dopantes en suplementos nutricionales, se encuentra la publicada por el grupo de trabajo de Geyer del Laboratorio Antidoping de Colonia (Alemania) y Martínez-Sanz en la Universidad de Alicante (España). En ambos se menciona la sibutramina dentro del grupo de estimulantes.^(12,13)

Otra de las sustancias estimulantes, que al igual que la sibutramina se ha detectado en suplementos lo constituye sin dudas, la Efedrina. Esta sustancia y sus derivados se encuentran presentes en múltiples preparaciones de venta libre para el tratamiento de la tos y los resfriados, así como en suplementos nutricionales. En muchos de ellos es declarado en la etiqueta como *Ma Huang* que es el nombre que recibe la efedrina en la medicina tradicional china. Al ser un nombre poco conocido tiende a ser considerado, por los consumidores, como un producto natural.^(6,12,14)

Ya en el año 2001, el grupo de trabajo de Ayotte del Laboratorio Antidoping de Montreal (Canadá), alertaba a las autoridades de la Food and Drugs Administration (FDA), sobre la venta de suplementos dietéticos conteniendo Efedrina sin declarar en la etiqueta

(constituyendo un problema para la calidad del producto) y la prevalencia de hipertensiones e incremento de la frecuencia cardíaca entre otros.⁽¹⁵⁾

Otras sustancias estimulantes (prohibidas para los atletas), que han sido fácilmente detectables en la orina luego de consumir productos naturales o herbales, lo constituyen la estricnina por el consumo de preparaciones de nux-vómica⁽¹⁶⁾ y la cocaína utilizada en varias regiones como preparación contra las enfermedades de altura o presente en el té de Mate de Coca, tradicional en América del Sur (Figura 3).⁽¹⁷⁾



Figura 3. Ejemplo de productos de fácil adquisición en el mercado cuyo contenido ha mostrado la presencia de sustancias estimulantes incluidas en el listado de Sustancias Prohibidas de la Agencia Mundial Antidopaje (AMA).

Un grupo que también va a la vanguardia en las ventas de este tipo de producto, es el de los esteroides. Las publicaciones sobre el contenido de los llamados suplementos nutricionales o dietéticos son innumerables, como también lo son los casos en que no son declarados en la etiqueta del producto su contenido íntegro o en las cantidades reales. Muchas veces son promocionados y puestos en venta bajo la categoría de “suplementos no hormonales”, cuando en realidad no es así exactamente.^(6,12,15)

Otro detalle importante es la publicidad, un ejemplo claro lo constituye la hormona dehidroepiandrosterona (DHEA) también llamada “la hormona de la juventud” por la ayuda en la regeneración de los niveles hormonales fisiológicos. Otra tendencia es la de promocionar los productos como “pro-hormonas” por ser precursores de otras especies hormonales y por tanto de origen natural. Algunos ejemplos son la 7-keto-DHEA y la 4-androstenediona, o 4-androstenediol.^(6,12,15)

Al ser de origen natural muchos lo promocionan como “no detectable en el control doping”, mito que ha ido perdiendo credibilidad por la incorporación de la técnica espectrometría de

masas de relaciones isotópicas en la analítica del dopaje y en la valoración del perfil de esteroides endógenos en la orina.^(18,20)

El incremento del consumo de productos supuestamente naturales y que contienen sustancias prohibidas para los atletas, no declarados en la etiqueta, abarca países de todas las regiones. Así lo evidencian los estudios realizados en suplementos de venta en Sudáfrica, Estados Unidos, Suiza, Alemania, Italia, Canadá, Bélgica, Reino Unido, Australia, República Checa, Polonia, Serbia, Grecia, Austria, Holanda, Francia, Noruega, Dinamarca, Finlandia, Portugal, entre otros. El Comité Olímpico Internacional (COI), realizó un estudio en el año 2004 en ese sentido, luego de obtener los resultados, el grupo liderado por el alemán Hans Geyer del Laboratorio Acreditado de Colonia en Alemania, alertó de la problemática que significa para los atletas el consumo de este tipo de productos, muchos de ellos adquiridos de forma relativamente fácil en el mercado negro o internet.^(12,15,21)

CONCLUSIONES

Se demostró la presencia de la sibutramina en el suplemento dietético de origen chino “REDUCE WEIGHT FRUTA PLANTA”. Sin embargo, esta sustancia no se encuentra declarada en la etiqueta de la presentación por parte del fabricante.

Al analizar las muestras provenientes de estudios de excreción urinaria de sibutramina en una forma farmacéutica dosificada y del suplemento dietético de origen chino “REDUCE WEIGHT FRUTA PLANTA”, se pudo observar altas concentraciones de los metabolitos que indican el consumo de sibutramina.

En caso de ser un atleta conllevaría a un resultado positivo al control antidoping, además de la posibilidad de desencadenar las reacciones adversas y las interacciones medicamentosas que condujeron a su prohibición.

La aparición y el rápido incremento del mercado informal en Cuba, donde no se quedan fuera los productos como el que aquí se describe (de supuesto origen natural), obliga a los profesionales relacionados con la Salud Pública, sea o no de la Medicina del Deporte, a mantenerse informado y atento a las tendencias del consumo de este tipo de productos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Flórez J. Hormonas, metabolismo y vitaminas. En: Farmacología Humana. 5ª ed. Barcelona: Masson; 2005.
- 2-Razones que explican la prohibición de la venta de la Sibutramina [página web] Universidad de Chile; 2010. [acceso 15 de septiembre 2018]. Disponible en: <http://noticias.universia.cl/ciencia-nn-tt/noticia/2010/10/22/647034/razones-explican-prohibicion-venta-sibutramina.html>.
- 3-Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Retirada de varios productos con sibutramina [página web]; 2013. [acceso 15 septiembre 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medIlegales/2013/ICM_MI_08-2013-productos-adelgazantes.htm.
- 4-U.S. Department of Health and Human Services. FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends Against the Continued Use of Meridia (sibutramine) [página web]; [acceso 17 septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm228746.htm>.
- 5-WADA-AMA.org, The World Anti-Doping Code. International Standard. Prohibited List, January 2018. [página web]; [acceso 20 de marzo 2018]. Disponible en: <https://www.wada-ama.org/en/what-we-do/international-standards>.
- 6-Van Thuyne W, Van Eenoo P, Delbeke FT. Nutritional supplements: prevalence of use and contamination with doping agents. *Nutr Res Rev*. 2006; 19: 147-158.
- 7-Martínez Brito D, Correa Vidal MT, Oropesa Rodríguez R, González Pérez O, Ledea Lozano OE. Cuantificación simultánea de andrógenos, estrógenos, corticoides y pregnanos mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. *Revista Cubana de Farmacia*. 2014; 48(4): 550-56.
- 8-Strano Rossi S, Colamonici C, Botré F. Detection of sibutramine administration: a gas chromatography/mass spectrometry study of the main urinary metabolites. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 2007; 21: 79.
- 9-Thevis M, Sigmund G, Schiffer AK, Schanzer W. Determination of N-desmethyl- and N-bisdesmethyl metabolites of sibutramine in doping control analysis using liquid chromatography- tandem mass spectrometry. *European Journal of Mass Spectrometry*. 2006; 12: 129.

- 10- Van Thuyne W, Van Eenoo P, Delbeke FT. Implementation of gas chromatography combined with simultaneously selected ion monitoring and full scan mass spectrometry in doping analysis, *Journal of Chromatography*. 2008; 1210: 193-202.
- 11-Koehler K, Geyer H, Guddat S, Orlovius A, Parr MK, Thevis M, Mester J, Schänzer W. Sibutramine Found in Chinese Herbal Slimming Tea and Capsules. In: W. Schänzer, H. Geyer, A. Gotzmann, U Mareck (eds.) *Recent Advances in doping analysis*, Sportverlag Strauß, Köln. 2007; (15): 367-370.
- 12-Geyer H, Parr MK, Koehler K, Mareck U, Schänzer W, Thevis M. *Review Nutritional supplements cross-contaminated and faked with doping substances. J. Mass Spectrom.* 2008; 43: 892-902.
- 13-Martínez Sanz JM, Sospedra I, Mañas Ortiz C, Baladía E, Gil Izquierdo A, Ortiz Moncada R. *Review. Intended or Unintended Doping? A Review of the Presence of Doping Substances in Dietary Supplements Used in Sports. Nutrients.* 2017; 9: 1093.
- 4-Pipe A, Ayotte C. *Nutritional Supplements and Doping. Clinical Journal of Sport Medicine.* 2002; 12: 245-249.
- 15-Ayotte C, Levesque JF, Cleroux M, Lajeunesse A, Goudreault D, Fakirian A. *Sport nutritional supplements: Quality and doping controls. J. Appl. Physiol.* 2001; 26 Suppl: SI20-SI29.
- 16-Van Eenoo P, Deventer K, Delbeke FT. *Quantitative LC–MS determination of strychnine in urine after ingestion of a Strychnos nux-vomica preparation and its consequences in doping control. Forensic Sci Int.* 2006; 164: 159-163.
- 17-Turner M, Mc Crory P, Johnston. *Time for tea, anyone? Br J Sports Med.* 2005; 39: 37-38.
- 18-Shelby M, Crouch DJ, Black DL, Robert TA, Helstey R. *Screening Indicators of ehydroepiandrosterone, Androstenedione, and Dihydrotestosterone Use: A Literature Review. Journal of Analytical Toxicology.* 2011; 35: 638-655.
- 19-Van Renterghem P, Polet M, Brooker L, Van Gansbeke W, Van Eenoo P. *Development of a GC/C/IRMS method – Confirmation of a novel steroid profiling approach in doping control. Steroids* 77. 2012; 1050-1060.
- 20-De la Torre X, Colamonicí C, Curcio D, Botrè F. *Fast IRMS screening of pseudoendogenous steroids in doping analyses. Drug Test. Analysis.* 2017; 9: 1804-1812.

21-Geyer H, Parr MK, Mareck U, Reinhart U, Skrader Y, Schänzer W. Analysis of Non-Hormonal Nutritional Supplements for anabolic-androgenic-steroids, results of international study. *Int J Sport Med.* 2005; 25: 124-129.

Conflicto de intereses.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.