

Se observó necrosis hepática con patrón zonal tipo peri-acinar y solo en los grupos Sibutramina/Olanzapina (Cuadro 1)

dro 1) y CA/Olanzapina (Cuadro 2) se observó necrosis peri-acinar y centro acinar moderada, lo que parece indicar que posiblemente las metabolizaciones hepáticas de los fármacos Sibutramina y Centella Asiática en un momento determinado pueden comportarse como hepatotóxicos. El estudio histológico de la arteria aorta del grupo Sibutramina/Olanzapina evidenció importantes cambios degenerativos focales en la intima, mientras que el resto de los grupos no evidenciaron este tipo de cambio. En el grupo Sibutramina/Olanzapina se evidenciaron cambios degenerativos vacuolares a nivel cardiaco a diferencia de los otros grupos que no presentaron lesiones evidentes. Los cortes histológicos del tejido esplénico mostraron necrosis de coagulación centrolobulillar en los grupos Sibutramina/Olanzapina (Cuadro 1) y CA/Olanzapina (Cuadro 2). El tejido renal mostro severos cambios degenerativos tubulares en todos los grupos (Cuadro 3, 2 y 1) a excepción del grupo Sin Medicación (Cuadro 4). Los cambios más severos histopatológicos fueron observados en el grupo Sibutramina/Olanzapina, seguido del grupo CA/Olanzapina.

**Cuadro 1. Datos Histológicos grupo Sibutramina/Olanzapina**

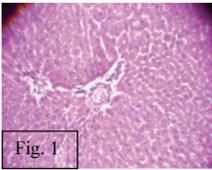
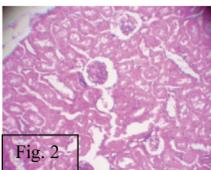
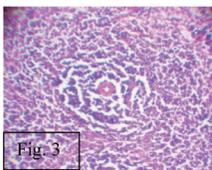
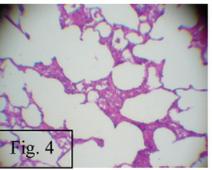
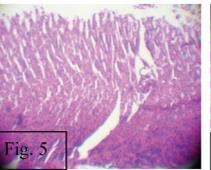
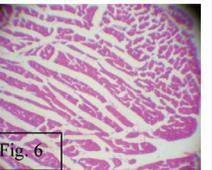
Datos Histológicos Grupo Sibutramina/Olanzapina						
Hígado	Bazo	Riñón	Corazón	Pulmón	Mucosa Gástrica	Aorta
Degeneración grasa hepatocelular marcada. Desplazamiento excéntrico del núcleo y coalescencia de vacuolas. Necrosis con patrón zonal peri-acinar y centro acinar	Hipertrofia de células endoteliales con acumulo subendotelial de amiloide	Degeneración hidropica marcada focal, necrosis tubular aguda, glomerulonefritis membranosa segmental	Edema intermiofibrilar, vacuolizacion intracitoplasmatica focal marcada	Sin lesiones aparentes	Gastritis aguda superficial infiltrado mononuclear linfocitario	Cambios degenerativos focales leves en la intima
						

Figura 1.- Hígado, fig 2.- Riñón, fig. 3.- Bazo, fig. 4.- Pulmón, fig. 5.- Estomago, fig. 6.- Corazón.

**Cuadro2. Datos Histológicos grupo CA/Olanzapina**

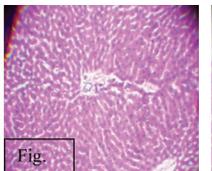
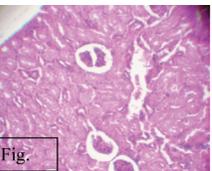
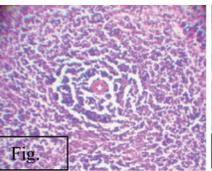
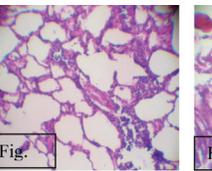
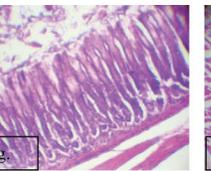
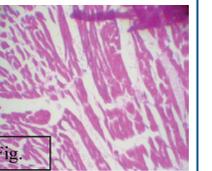
Datos Histológicos Grupo CA/Olanzapina						
Hígado	Bazo	Riñón	Corazón	Pulmón	Mucosa Gástrica	Aorta
Degeneración grasa hepatocelular marcada. Desplazamiento excéntrico del núcleo y coalescencia de vacuolas. Necrosis con patrón zonal peri-acinar y centro acinar	Hipertrofia de células endoteliales con acumulo subendotelial de amiloide	Degeneración hidropica marcada focal, necrosis tubular aguda, glomerulonefritis membranosa segmental	Sin lesiones aparentes	Sin lesiones aparentes	Gastritis aguda superficial infiltrado mononuclear linfocitario	Sin lesiones aparentes
						

Figura 1.- Hígado, fig 2.- Riñón, fig. 3.- Bazo, fig. 4.- Pulmón, fig. 5.- Estomago, fig. 6.- Corazón.

**Cuadro 3. Datos Histológicos grupo Olanzapina**

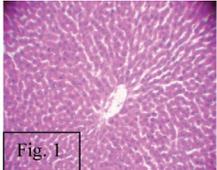
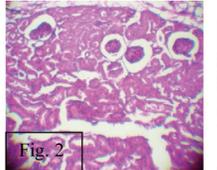
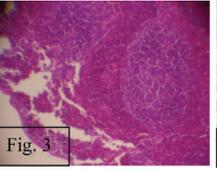
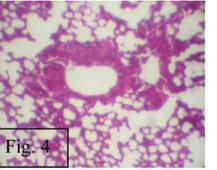
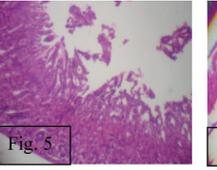
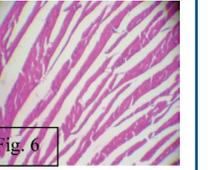
Olanzapina	Datos Histológicos Grupo Olanzapina						
	Hígado	Bazo	Riñón	Corazón	Pulmón	Mucosa Gástrica	Aorta
	Degeneración grasa hepatocelular marcada. Desplazamiento excéntrico del núcleo y coalescencia de vacuolas. Necrosis con patrón zonal periacinar	Hipertrofia de células endoteliales con acumulo subendotelial de amiloide	Degeneración hidropica marcada focal, necrosis tubular aguda, glomerulonefritis membranosa segmental	Sin lesiones aparentes	Sin lesiones aparentes	Gastritis aguda superficial infiltrado mononuclear linfocitario	Sin lesiones aparentes
	 Fig. 1	 Fig. 2	 Fig. 3	 Fig. 4	 Fig. 5	 Fig. 6	

Figura 1.- Hígado, fig 2.- Riñón, fig. 3.- Bazo, fig. 4.- Pulmón, fig. 5.- Estomago, fig. 6.- Corazón.

**Cuadro 4. Datos Histológicos grupo Sin Medicación**

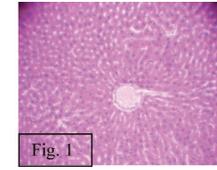
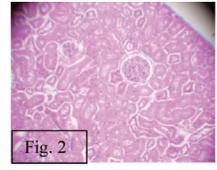
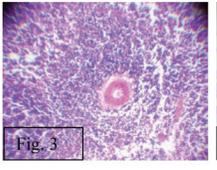
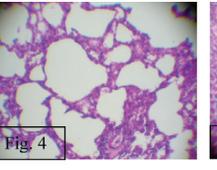
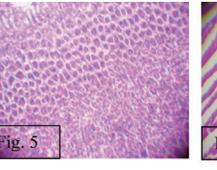
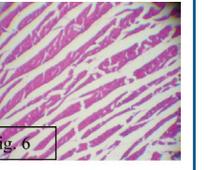
Control	Datos Histológicos Grupo Sin Medicación						
	Hígado	Bazo	Riñón	Corazón	Pulmón	Mucosa Gástrica	Aorta
	Degeneración grasa hepatocelular marcada. Desplazamiento excéntrico del núcleo y coalescencia de vacuolas. Necrosis con patrón zonal periacinar	Hipertrofia de células endoteliales con acumulo subendotelial de amiloide	Degeneración hidropica marcada severa, necrosis tubular aguda segmental severa, glomerulonefritis membranosa segmental	Sin lesiones aparentes	Sin lesiones aparentes	Gastritis aguda superficial infiltrado mononuclear linfocitario	Sin lesiones aparentes
	 Fig. 1	 Fig. 2	 Fig. 3	 Fig. 4	 Fig. 5	 Fig. 6	

Figura 1.- Hígado, fig 2.- Riñón, fig. 3.- Bazo, fig. 4.- Pulmón, fig. 5.- Estomago, fig. 6.- Corazón.

## Discusión

**E**n cuanto a la variable Peso Corporal el grupo Olanzapina no presentó valores significativamente mayores que el resto de los grupos, contrario a lo esperado, aunque resultados similares se han encontrado en la bibliografía<sup>5</sup>; mientras que los tratamientos planteados (CA/Olanzapina y Sibutramina/Olanzapina) no presentaron diferencias significativas entre sí, aunque el tratamiento Sibutramina/Olanzapina presentó diferencias significativas con respecto al grupo Control en cuanto a Ganancia Diaria de Peso y Ganancia Total de Peso, esto debido a los efectos sobre el apetito y el peso corporal atribuidos a la Sibutramina<sup>6</sup>.

No se observó alguna diferencia significativa entre los grupos de tratamiento planteados entre sí y con los grupos Control en cuanto a la variable Peso de Tejido Adiposo.

El nivel de Colesterol evidenció diferencias significativas. El Colesterol Total en el grupo CA/Olanzapina presentó valores significativamente menores que el resto de los grupos, mientras que el grupo Sibutramina/Olanzapina presentó valores significativamente mayores que los grupos CA/Olanzapina y Control. Observando que el grupo Control

presentó valores similares a los presentados por estos animales en otros estudios<sup>7</sup>.

Los valores de LDL-C + VLDL-C en el grupo CA/Olanzapina presentó valores significativamente menores que los grupos Olanzapina y Sibutramina/Olanzapina, mientras que el grupo Sibutramina/Olanzapina presentó valores significativamente mayores que los grupos CA/Olanzapina y Control. Sin evidenciarse diferencia significativas en cuanto a los niveles de HDL-C entre ninguno de los grupos.

El tratamiento CA/Olanzapina logró controlar los niveles de Colesterol Total y los niveles de LDL-C + VLDL-C, lo que representaría un beneficio para el estado de salud de un sujeto, estos altos niveles representa un riesgo para la salud del individuo siendo una causa importante en el desarrollo de placas de ateroma y de los padecimientos que derivan de la formación de las mismas, como cardiopatía coronaria, vasculopatías periféricas y enfermedad cerebro vascular de origen isquémico<sup>4</sup>.

El tratamiento de Sibutramina/Olanzapina presentó un incremento del niveles de Colesterol Total y los niveles de

LDL-C + VLDL-C; lo que relacionamos de igual manera con lo expuesto anteriormente.

Ambos grupos de tratamiento desarrollaron necrosis hepática con patrón zonal periacinar y centro acinar moderada lo que indica que posiblemente la metabolización hepática en esta terapéutica pueda en un momento dado comportarse como hepatotóxico, también reveló necrosis de coagulación centrofolicular en tejido esplénico; induciendo discracias inmunológicas (proteicas) a nivel de la arteriola esplénica y el tejido renal mostró severos cambios degenerativos tubulares posiblemente asociados a nefrotoxicidad de ambas combinaciones de fármacos utilizada. Sumado a esto el tratamiento Sibutramina/Olanzapina presentó importantes cambios degenerativos focales en la íntima. Lo que puede deberse a un acumulo de lípidos en la pared arterial, correspondiéndose con los niveles significativamente mayores de Colesterol Total y los niveles de LDL-C + VLDL-C, también se evidenciaron cambios degenerativos vacuolares a nivel cardiaco; hallazgos que se corresponden con el alto riesgo cardiovascular de la Sibutramina recientemente aceptados por la EMA y FDA, y reportados en nuestro país por el CEFARVI<sup>®</sup>.

## Conclusión

**E**n el Peso Corporal no encontramos diferencias significativas al concluir el tratamiento mientras que a los indicadores Ganancia Diaria de Peso y Ganancia Total de Peso encontramos diferencias entre los grupos Sibutramina/Olanzapina y Control, siendo este último menor en ambos indicadores, con lo cual concluimos que ninguno de los tratamientos tuvo influencia beneficiosa sobre el Peso Corporal. En el Peso de Tejido Adiposo no encontramos diferencias significativas. El nivel de Colesterol Total fue en el grupo CA/Olanzapina significativamente menor que en el resto de los grupos, mientras que en el grupo Sibutramina/Olanzapina mayor que los grupos CA/Olanzapina y Control. El nivel de LDL-C + VLDL-C el grupo CA/Olanzapina arrojó valores menores que el grupo Olanzapina y Sibutramina/Olanzapina, mientras que este último mostró valores mayores que los grupos CA/Olanzapina y Control, por lo cual concluimos que el tratamiento CA/Olanzapina representa un beneficio sobre los Niveles de Colesterol. Aparecieron lesiones en tejido Hepático, Renal Esplénico, en ambos grupos de tratamiento, además lesiones en la Íntima de la arteria aorta y tejido Cardíaco en el grupo Sibutramina/Olanzapina, lo cual indica el potencial riesgo que deriva del uso de Sibutramina.

De ambos tratamientos propuesto solo el tratamiento con Centella Asiática arrojó resultados que pueden ser aprovechables, resultados observables en la disminución del Nivel de Colesterol Total y de LDL-C + VLDL-C.

## AGRADECIMIENTOS

Al Lic. Andrés Ramírez, a la Dra. Ariadne Dhersy, al Dr. Ricardo Fonseca, a la Dra. Migdalia Morales.

## Referencias

1. Schatzberg A, Cole J, De Batista C. Manual de psicofarmacología clínica. 1era ed. Barcelona, España: Ars Médica; 2005.
2. Perrone J, Chabla J, Hallas B, Horowitz J, Torres G. Weight loss dynamics during combined fluoxetine and olanzapine treatment. *BMC Pharmacology* 2004; 4:27.
3. Oviedo G, Marcano M, Morón de Salim A, Solano L. Exceso de peso y patologías asociadas en mujeres adultas. *Nutrición Hospitalaria* 2007;22(3):358-62.
4. Mahley R, Bersot T. Farmacoterapia para hipercolesterolemia y dislipidemia. En: Bruton L, Lazo J, Keith P, editores. *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11ma ed. España: McGraw-Hill Interamericana; 2007. p. 933-965
5. De Brito LT, Amorim M, Da Silva Júnior V, Júnior A, Da Costa G, De Torres S, Filho L, Santos C. Efeito da utilização das diferentes doses de olanzapina sobre parâmetros corporais e reprodutivos de fetos gerados a partir de ratas wistar tratadas com olanzapina entre o 5º e 18º dias de gestação. s.f. Citado en 2010 Junio 19]. Disponible en: <http://www.eventosufpe.com.br/jepex2009/cd/resumos/R1051-1.pdf>.
6. Henderson D, Copeland P, Daley T, Borba C, Cather C, Nguyen D, Louie PM, Evins AE, Freudenreich O, Hayden D, Goff DC. A double-blind, placebo-controlled trial of sibutramine for olanzapine-associated weight gain. *Am J Psychiatry* 2005;162:954-62.
7. Cano C, Medina M, Vargas M, Escalona D, Ciszek A, Aguirre M, Ferreira A, Cano R, Amell A, Ramírez I. Lactitol en dosis elevadas incrementa la glicemia, HDL-colesterol y disminuye el LDL-colesterol sin cambios en el colesterol total en ratas Sprague-Dawley. *AVFT* 2007;26(1):62-5.
8. CEFARVI. Sibutramina (Reductil®), medicamento utilizado para perder peso que presenta un alto riesgo cardiovascular. 2010 [citado en 2010 Agosto 10]. Disponible en: <http://www.cefarvi.org.ve/modNoticias/newsDetails.php?noticia=37>