



Factores predictores en la baja de peso con la utilización de sibutramina

Guillermo Fanghanel,* Leticia Sánchez-Reyes,** Arturo Berber,*** Leonides Cortinas****

* Jefe del Servicio de Endocrinología, Hospital General de México, Investigador Nacional del SNI.

** Médico de Base del Servicio de Endocrinología, Hospital General de México, Investigador Nacional del SNI.

*** Médico Asesor en Estadística y Programación del Servicio de Endocrinología, Hospital General de México.

**** Médico de Base del Servicio de Endocrinología, Hospital General de México.

Correspondencia:

Dr. Guillermo Fanghanel
Bruselas 135, Casa 1 Colonia del Carmen, Coyoacán. México 04100, DF.
FAX (52) 5658 42 43.
E-mail: gfangh@yahoo.com

Fecha de recepción: 2-Marzo-2001

Fecha de aceptación: 21-Junio-2001

Resumen

La obesidad se considera como un problema de salud en nuestro país, el manejo con medicamentos en muchas ocasiones no tiene buenos resultados en cuanto a la disminución de peso. Se ha mencionado que una disminución de al menos el 5% del peso en las doce primeras semanas de manejo con medicamentos nos orientará a una buena respuesta y a continuar con el tratamiento, sin embargo se requieren de otros factores pronósticos para orientar nuestra terapéutica con medicamentos. **Objetivo.** En base a la experiencia de nuestros estudios con sibutramina, decidimos conocer las características y el perfil de los pacientes que respondieron satisfactoriamente. **Material y métodos.** A partir de los resultados del estudio doble ciego con sibutramina vs placebo a 6 meses realizado en el Servicio de Endocrinología del Hospital General de México, analizamos y correlacionamos la respuesta en base a género, edad, antecedentes familiares de obesidad, intentos previos para bajar de peso, características iniciales como IMC, cintura y relación cintura-cadera, respuesta en el primer mes, adherencia a la dieta, grado de saciedad, disminución de apetito y respuesta final. Para el análisis estadístico se utilizó correlación simple, regresión logística, coeficiente de correlación de Spearman, regresión múltiple, análisis de varianza de una sola vía, U de Mann-Whitney-Wilcoxon y Prueba de t para variables independientes. **Resultados.** En el grupo con sibutramina las diferencias significativas se encontraron en adherencia a la dieta ($p < 0.05$) y en pérdida de peso mayor al 1%, 2% o de 2 kg en el primer mes de tratamiento ($p < 0.001$). En el grupo placebo se encontraron como factores pronósticos positivos la adherencia a la dieta ($p < 0.001$), disminución de apetito ($p < 0.05$), la mayor saciedad ($p < 0.05$), el tener intentos previos supervisados para bajar de peso ($p < 0.05$) y la pérdida de peso mayor al 1%, 2% o de 2 kg durante el primer mes de manejo ($p < 0.05$). Se separó al grupo con sibutramina que respondió con una pérdida mayor al 5% de su peso inicial, encontrando significancia estadística a la adherencia a la dieta ($p < 0.01$) y la pérdida de peso durante el primer mes de manejo mayor a 1%, 2% o 2 kg de peso ($p < 0.005$). **Conclusiones.** Se pueden mencionar como factores pronósticos de buena respuesta con sibutramina para disminución de peso los siguientes: 1) La respuesta positiva durante el primer mes y 2) Mayor adherencia a la dieta. Consideramos que este tipo de estudios permite optimizar los aspectos farmacoeconómicos en el paciente obeso.

Palabras clave: Obesidad, sibutramina, predicción de baja de peso.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2001;9(2):Abril-Junio.67-72.

Abstract

Objective. To establish the factors predicting weight loss for the patients taking sibutramine and placebo.

Research methods and procedures. Statistical analysis of the data from a double-blind, placebo controlled, clinical trial assessing the safety and efficacy of sibutramine. The statistical analysis for each treatment group included multiple linear regression for percentage of weight loss, logistic regression analysis for 5% weight loss, and square chi to compare the percentage of patients achieving the 5% weight loss and ANOVA, Mann-Whitney-Wilcoxon U test or Student's t test to compare percentage of weight loss considering different subgroups for the factors associated to weight loss.

Results. The factors influencing percentage of weight loss in the sibutramine group were weight loss during the first month of treatment, the mean diet adherence in the visual analog scale and the waist-to-hip ratio at baseline, in the placebo group the corresponding factors were weight loss during the first month of treatment and the mean diet adherence in the visual analog scale. The

categorical variables influencing the 5% weight loss were the weight loss of ≥ 2 kg during the first month of treatment in the sibutramine group, and the weight loss of ≥ 2 kg during the first month of treatment and the degree of adherence to the diet in the placebo group. The individual analysis of variables disclosed that patients losing 2 kg in the first month of treatment had higher frequencies of patients losing $\geq 5\%$ of baseline body weight and had more percentage of weight loss.

Discussion. Losing 2 kg in the first month of obesity treatment is a good independent predictor of success of the treatment. The patients who do not lose 2 kg in the first month of therapy would be non-responder and they must change the treatment approach.

Key words: Obesity, sibutramine, factors predicting weight loss.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2001;9(2)Abril-Junio.67-72.

INTRODUCCIÓN

Obesidad es el mayor determinante en la presentación de enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad vascular coronaria, y favorece la asociación con cáncer, litiasis vesicular, desórdenes musculoesqueléticos y problemas respiratorios.^{1,2}

El costo de la obesidad en los programas de salud es significativo,^{3,4} particularmente cuando existen comorbilidades como es el caso de la diabetes mellitus en pacientes obesos, que en Estados Unidos representa el 7% del total del presupuesto destinado a la salud.⁵ La baja de peso en el paciente obeso reduce el riesgo y su asociación con otras comorbilidades, además de reducir el costo en la atención médica.^{2,6} Por tal motivo, los objetivos que se deben de procurar son la no ganancia de peso en el sujeto delgado, la pérdida de peso en el sujeto obeso y el mantener un peso adecuado por el mayor tiempo posible.^{2,7} Se considera que la disminución del 5% de peso en el paciente obeso es un objetivo necesario y si es del 10% sería excelente, con lo cual se logra una reducción significativa de factores de riesgo y disminuir el costo de comorbilidades.⁸

El tratamiento farmacológico para el paciente obeso, es necesario para lograr resultados satisfactorios a largo plazo. El uso de drogas incrementa la reducción de peso, duplicando los resultados benéficos que se obtienen exclusivamente con la modificación del estilo de vida.

La disminución de peso en el paciente obeso, puede estar influenciado por varios factores como son la respuesta positiva durante el primer mes de tratamiento,⁹ mayor relación cintura-cadera,¹⁰ particularmente en mujeres,¹¹ presencia de menopausia,¹² actitud del paciente e historia de anteriores intentos para bajar de peso,¹³ no historia de ingestión compulsiva¹⁴ y reducción de la ingesta de grasa en la alimentación.¹⁵

En el caso de medicamentos, los factores predictores reportados son la disminución de peso en las primeras semanas de tratamiento, (dexfenfloramina)¹⁶ y sibutramina,¹⁷ baja de peso durante el periodo premedicamento, la motivación del paciente, hábitos de alimentación, adherencia al tratamiento (anorexigénicos),¹⁸ historia familiar

de obesidad (dexfenfloramina),¹⁹ edad, tabaquismo y basal ácido úrico (fluoxetina).²⁰ La identificación precisa de estos factores podría ser de utilidad para predecir al grupo que responderá satisfactoriamente al tratamiento. Nosotros decidimos como objetivo del presente trabajo, identificar los factores predictivos en la disminución de peso con sibutramina en comparación con placebo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizó la base de la investigación SBMX001, reportada previamente en el International Journal of Obesity.²¹ El estudio se realizó comparando la eficacia de sibutramina contra placebo, fue un estudio doble ciego controlado, prospectivo, con grupos paralelos.

El paciente fue asignado a un número randomizado. Los estudios de laboratorio para valorar seguridad y un electrocardiograma confirmaron los criterios de selección. El paciente recibió sibutramina 10 mg por la mañana o placebo. Al paciente se le recomendó por una Lic. en nutrición, seguir una dieta de 30 kcal/kg de peso deseado, con 50% de carbohidratos, 30% de lípidos y 20% de proteínas, la cual fue supervisada durante todo el estudio. Las visitas de control se realizaron 15 días antes de iniciar la medicación, cuando la medicación de inicio y cada mes durante 6 meses que duró el estudio.

Se incluyeron a 109 pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) de 16 a 65 años, de los cuales 40 de 55 del grupo con sibutramina y 44 de 54 pacientes del grupo de placebo terminaron el estudio.

Usando el método de la última observación (LOCF), la disminución de peso en el grupo con sibutramina fue de 7.52 kg (95% intervalo de confianza (95% CI 6.15; 8.9) y 3.56 kg (95% CI 2.41; 4.7) en el grupo de placebo. El IMC disminuyó 3.14 kg/m² (95% CI 2.58; 3.69) en el grupo con sibutramina y 1.46 kg/m² (95% CI 0.99; 1.93) en el grupo con placebo.

El número de pacientes que se obtuvo una disminución del 5% fue de 37/51 (72.55%) en el grupo con sibutramina y de 21/52 (40.4%) en el grupo con placebo. El porcentaje de descenso de peso en relación con el inicial fue para el grupo de sibutramina de 91.33 ± 5.11 (95% CI 90.0; 92.67)

y para los pacientes del grupo con placebo de 95.81 ± 4.85 (95% CI 94.56; 97.06) (Figura 1).

En el presente análisis para conocer los marcadores de predecir la buena respuesta en la terapéutica utilizamos regresión lineal múltiple. Las variables incluidas fueron la edad (de 20 a 29.9 años, 30 a 39.9, 40 a 49.9, y 50 o más), la adherencia a la dieta valorada por una escala analógica visual (clasificada como menos de < 60 mm, de 60 a 69.9, de 70 a 79.9, de 80 a 89.9, y 90 a 100), la disminución de peso en el primer mes de tratamiento (1%, 2% ó 2 kg de baja de peso), por medio de una escala analógica visual, tanto la evolución del apetito (clasificado como menos de < 60 mm, de 60 a 69.9, de 70 a 79.9, de 80 a 89.9, y de 90 a 100) como la saciedad (menos de 30 mm, 30 a 39.9, 40 a 49.9, 50 a 59, y 60 o más), los parámetros antropométricos basales de la relación cintura-cadera (< 0.85 y > 0.85) e IMC, el número de intentos previos para bajar de peso (como 0, 1, 2, 3 ó > 4) y los antecedentes ginecoobstétricos (menopausia, histerectomía, salpingoclasia, fertilidad).

Para el análisis estadístico se utilizó correlación simple, regresión logística, coeficiente de correlación de Spearman, regresión múltiple, análisis de varianza de una sola vía, U de Mann-Whitney-Wilcoxon y Prueba de t para variables independientes. Utilizamos análisis de regresión logística para reconocer los factores que influyeron

en una disminución de peso de más del 5%. Para la diferencia entre las medias utilizamos ANOVA o prueba de t de Student's no pareada.

RESULTADOS

La regresión lineal multivariable usando el modelo escalonado encontró que los factores más determinantes en la baja de peso fueron para el grupo de sibutramina la disminución de peso en el primer mes de tratamiento, la adherencia a la dieta, el grado de saciedad y la relación cintura-cadera al inicio del estudio. Para el grupo placebo sólo fue la adherencia a la dieta. En la figura 1 se representa esta relación.

La regresión logística utilizada en las variables determinantes para la baja de peso de más del 5% reportó que la disminución de 2 kg o más durante el primer mes de tratamiento con sibutramina al igual que con placebo fue significativa, siendo también para este grupo la adherencia a la dieta otro factor que influyó en la baja de peso.

Cuando el análisis del factor individual de disminución del 5% se realizó, sólo se encontró que la disminución del 2% o de 2 kg de peso fue significativa para el grupo tratado con sibutramina y que en el grupo placebo sólo fue la disminución de 2 kg el factor determinante (Figura 2).

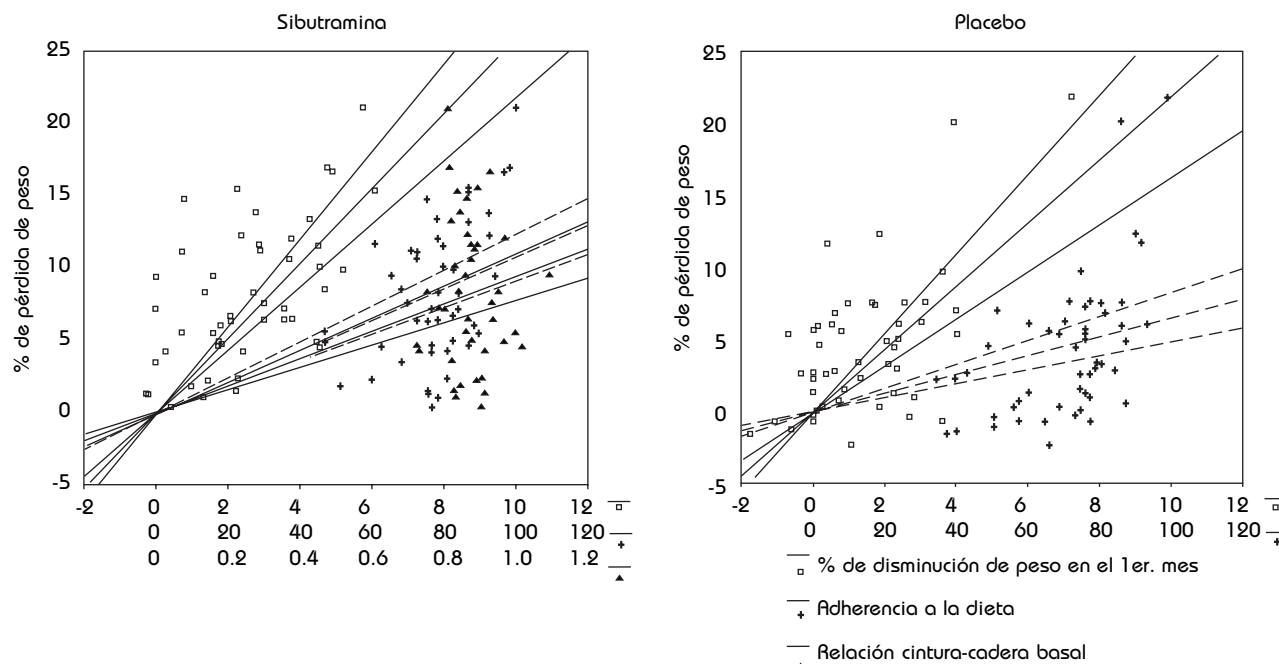


Figura 1. Factores con una influencia significativa en el descenso porcentual de peso de acuerdo a la regresión lineal multivariable. La gráfica representa la regresión lineal y el 95% de intervalo de confianza en la disminución porcentual de peso, durante el primer mes de tratamiento (cuadros abiertos), adherencia a la dieta durante el estudio (marcador en forma de cruz y línea discontinua) y la relación cintura-cadera basal (marcas en triángulos) contra la pérdida porcentual al final del estudio.

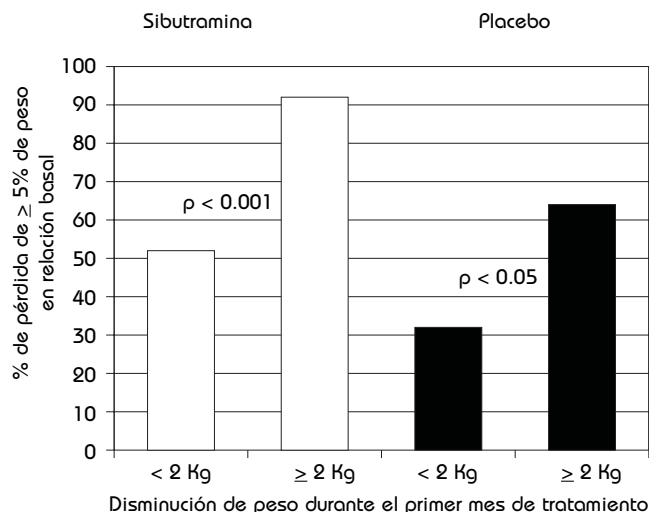
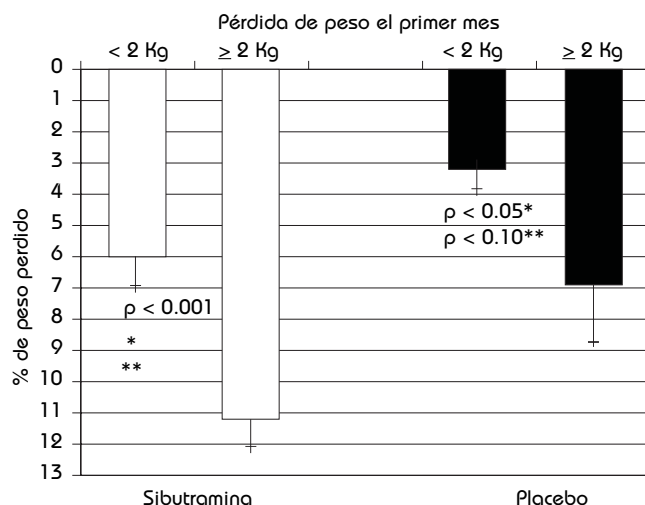


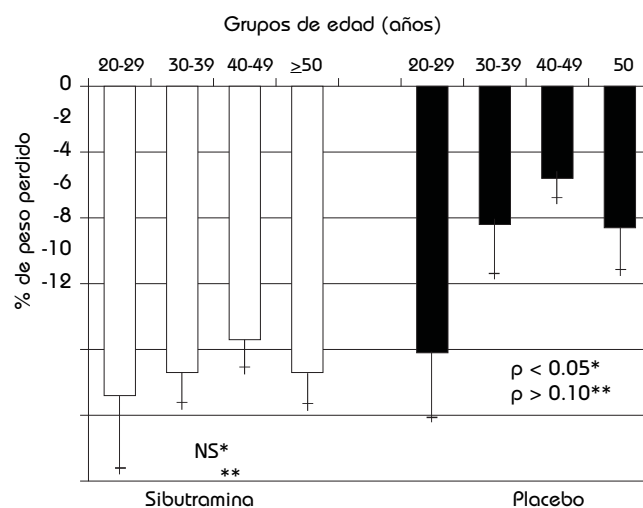
Figura 2. Porcentaje de pacientes con un descenso significativo de peso en el primer mes. Las barras representan el porcentaje de pacientes que disminuyeron $> 5\%$ con respecto al peso inicial, divididos en los que respondieron < 2 kg o > 2 kg durante el primer mes de tratamiento.

Cuando el grupo con sibutramina se dividió en subgrupos de acuerdo a la disminución de 1%, 2% ó 2 kg durante el primer mes de tratamiento, se encontró significancia estadística ($p < 0.05$ por t de Student) en todos ellos, situación que no se corroboró en el grupo placebo. También en los subgrupos de sibutramina se encontró significancia con los estados de premenopausia-menopausia ($p 0.10 > p > 0.05$ por prueba de U Mann-Whitney) (Figuras 3 y 4).



* Representa la significancia estadística con la prueba de t de Student
 y ** Con la prueba de U Mann-Whitney.

Figura 3. Porcentaje de pérdida de peso al final del estudio con relación al peso inicial. Las barras representan el porcentaje de pérdida de peso en relación al basal en el grupo que disminuyeron $> 5\%$ con respecto al peso inicial, divididos en los que respondieron < 2 kg o > 2 kg durante el primer mes de tratamiento.



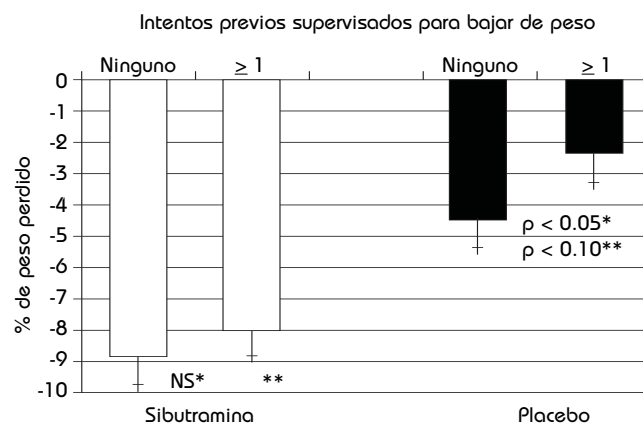
* Representa la significancia estadística con la prueba de t de Student
 y ** Con la prueba de U Mann-Whitney.

Figura 4. Porcentaje de pérdida de peso al final del estudio en relación con el estado menopáusico de las mujeres incluidas. Las barras representan el porcentaje de pérdida de peso en pacientes pre y postmenopáusicas.

DISCUSIÓN

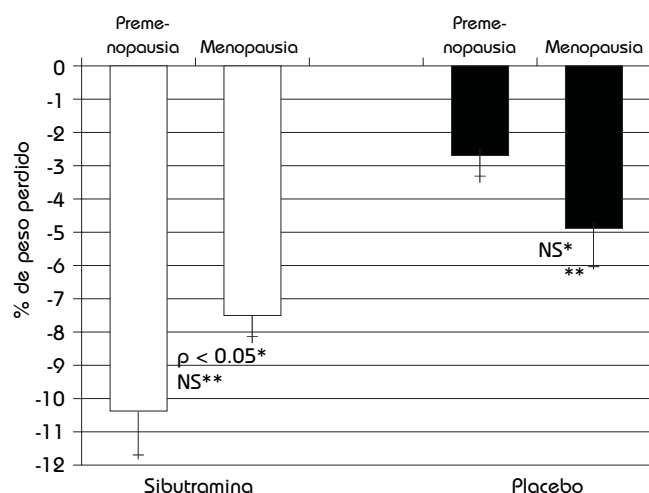
Es evidente que la obesidad se asocia a enfermedades crónicas y a otros factores de alto riesgo de morbilidad. La disminución de peso en el paciente obeso, reduce significativamente este riesgo si la condición está presente.^{2,6} Sin embargo, aún el tratamiento actual no es efectivo para todos los pacientes obesos.⁷

El objetivo principal de esta investigación fue el de identificar los factores predictores de una adecuada res-



* Representa la significancia estadística con la prueba de t de Student
 y ** Con la prueba de U Mann-Whitney.

Figura 5. Porcentaje de baja de peso al final del estudio relacionado con intentos previos para bajar de peso. Las barras representan el porcentaje de baja de peso en relación con el peso basal en pacientes con o sin intentos previos.



* Representa la significancia estadística con la prueba de t de Student
 y ** Con la prueba de U Mann-Whitney.

Figura 6. Porcentaje de baja de peso al final del estudio relacionado con la edad del paciente. Las barras representan el porcentaje de baja de peso en relación con el peso basal de acuerdo a los diferentes grupos de edad.

puesta en la disminución de peso al utilizar sibutramina en comparación con placebo.

La regresión lineal múltiple en la baja de peso para todo el grupo sin importar el tipo de respuesta, identificó que el descenso de peso durante el primer mes de tratamiento, la adherencia en la dieta utilizando una escala analógica visual y el grado de la relación cintura-cadera, fueron los predictores significativos en la buena respuesta con sibutramina. De la misma forma, para el grupo con placebo sólo identificó la adecuada adherencia a la dieta como factor predictivo con significancia.

La regresión logística utilizada en el grupo que respondió disminuyendo más de 5% de peso identificó como factores predictivos para el grupo con sibutramina, el descenso de más de 2% ó de 2 kg de peso, en cambio para el grupo placebo sólo identificó el descenso de más de 2 kg durante el primer mes y la adherencia de la dieta como factores predictivos.

Cuando el grupo con sibutramina se dividió en subgrupos de acuerdo a la disminución de 1%, 2% ó 2 kg durante el primer mes de tratamiento, se encontró significancia estadística ($p < 0.05$ por t de Student) en todos ellos, situación que no se corroboró en el grupo placebo. También en los subgrupos de sibutramina se encontró significancia con los estados de premenopausia-menopausia ($p > 0.10 > p > 0.05$ por prueba de U Mann-Whitney).

En forma similar a reportes previos^{16,17} el factor predictivo más importante en la terapia con sibutramina es la adecuada respuesta al inicio del tratamiento, lo que significa la recomendación de su utilización desde el inicio junto con las medidas de cambio de estilo de vida,

dieta y ejercicio, que son pilares del tratamiento del paciente obeso.

Otra recomendación que encontramos, fue el que las mujeres premenopáusicas, responden mejor que las posmenopáusicas, situación que no se encontró en el grupo placebo. La respuesta que obtuvimos con sibutramina en estos casos, es entendible por la falta de protección que tienen las mujeres posmenopáusicas por su estado hipoestrogénico, sin embargo nuestros resultados difieren a lo informado por otros autores.¹²

Por otra parte, no encontramos como factor predictivo el antecedente o no de intentos previos de bajar de peso. En la literatura existe un reporte en donde la historia de intentos previos con dieta, da como resultado menor respuesta positiva al utilizar dieta o fármacos.¹³

Nosotros consideramos que el descenso de peso en el primer mes, fue lo más significativo en pacientes tratados con sibutramina, no correlacionando la respuesta positiva a ninguno de los otros parámetros estudiados como son: edad, sexo y magnitud de la obesidad. El conocimiento de los factores predictivos con la utilización de una terapéutica farmacológica, como es en este caso la sibutramina en el paciente obeso, permite tener un beneficio en la farmaco economía, predecir la respuesta farmacológica y reducir la incidencia de efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Press release WHO 46, 12 June 1997. Obesity epidemics puts millions at risk from related diseases. <http://www.who.ch/inf/pr/1997/pr97-46.html>.
2. Expert panel on the identification, evaluation and treatment of overweight in adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: Executive summary. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 899-917.
3. Colditz GA. Economic costs of obesity and inactivity. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31 (11 Suppl): S663-S667.
4. Allison DB, Zannolli R, Narayan KM. The direct health costs of obesity in the United States. *Am J Public Health* 1999; 89: 1194-1199.
5. Thompson D, Edelsberg J, Kinsey KL, Oster G. Estimated economic costs of obesity to US business. *Am J Health Promot* 1998; 13: 120-127.
6. Pi-Sunyer FX. A Review of long-term studies evaluating the efficacy of weight loss in ameliorating disorders associated with obesity. *Clin Ther* 1996; 18: 1006-1035.
7. National task force on the prevention and treatment of obesity. Long-term pharmacotherapy in the management of obesity. *JAMA* 1996; 276: 1907-1975.
8. The North American Association for the Study of Obesity. Guidelines for the approval and use of drugs to treat obesity. *Obes Res* 1995; 3: 473-478.
9. Wadden TA, Foster GD, Wang J, Pierson RN, Yang MU, Moreland K, Stunkard AJ, VanItallie TB. Clinical correlates

- of short- and long-term weight loss. *Am J Clin Nutr* 1992; 56 (1 Suppl): 271S-274S.
10. Wabitsch M, Hauner H, Bockmann A, Partho W, Mayer H, Teller W. The relationship between body fat distribution and weight loss in obese adolescent girls. *J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 905-911.
 11. Van Gaal L, Vansant G, Moeremans M, De Leew I. Lipid and lipoprotein changes after long-term weight reduction: the influence of gender and body fat distribution. *J Am Coll Nutr* 1995; 14: 382-386.
 12. Andersson B, Seidell J, Terning K, Bjorntorp P. Influence of menopause on dietary treatment of obesity. *J Intern Med* 1990; 227: 173-181.
 13. Kiernan M, King AC, Kraemer HC, Stefanick ML, Killen JD. Characteristics of successful and unsuccessful dieters: an application of signal detection methodology. *Ann Behav Med* 1998; 20: 1-6.
 14. Sherwood NE, Jeffery RW, Wing RR. Binge status as a predictor of weight loss treatment outcome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 485-493.
 15. Carmichael HE, Swinburn BA, Wilson MR. Lower fat intake as a predictor of initial and sustained weight loss in obese subjects consuming and otherwise *ad libitum* diet. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 35-39.
 16. Guy-Grand B. Clinical studies with dexfenfluramine: from past to future. *Obes Res* 1995; 3 (Suppl 4): 491S-496S.
 17. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, Mendels J, Ryan DH, Schwartz SL, Schienbaum ML, Seaton TB. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999; 7: 189-198.
 18. Weintraub M, Taves DR, Hasday JD, Mushlin AI, Lockwood DH. Determinants of response to anorexiant. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 528-533.
 19. Toornvliet AC, Pijl H, Hopman E, Westendorp RG, Meinders AE. Predictors of weight loss during treatment with d-fenfluramine. *J Intern Med* 1997; 241: 401-406.
 20. Goldstein DJ, Rampey AH Jr, Roback PJ, Wilson MG, Hamilton SH, Sayler ME, Tolleson GD. Efficacy and safety of long-term fluoxetine treatment of obesity - maximizing success. *Obes Res* 1995; 3 (Suppl 4): 481S-490S.
 21. Fanghanel G, Cortinas L, Sánchez-Reyes L, Berber A. A clinical trial of the use of sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 144-150.