

Estudio comparativo para evaluar la eficacia y seguridad de orlistat vs placebo en pacientes adultos de la Ciudad de México

Rebeca Camacho Trujillo,* Alberto de Lago Acosta,** Mario González de la Parra,** Miguel Gerardo Parada Tapia**

RESUMEN

Antecedentes: en México los índices de sobrepeso y obesidad han alcanzado proporciones epidémicas. Esta epidemia ha aumentado los costos derivados de la atención de problemas de salud asociados con las consecuencias de aquéllos.

Objetivo: determinar la eficacia y seguridad de orlistat indicado a la dosis de 60 mg tres veces al día durante tres meses a pacientes con sobrepeso u obesidad, comparada contra placebo, en un grupo de pacientes obesos que participaron en un programa de adelgazamiento basado en dieta y ejercicio.

Material y método: estudio controlado, doble ciego, con asignación al azar y longitudinal efectuado para valorar la seguridad y eficacia de la administración de orlistat 60 mg. Los sujetos de estudio fueron hombres y mujeres de 18 a 60 años de edad y con IMC entre 25.0 y 34.9, quienes ingresaron a un programa integral de reducción de peso que incluyó dieta y ejercicio. Se dividieron en dos grupos A y B. A un grupo se le indicó orlistat 60 mg tres veces al día y al otro placebo. El programa duró tres meses. Al inicio y al final del estudio se les realizó una biometría hemática completa y una química sanguínea de 30 elementos. Los pacientes asistieron a consultas quincenales para vigilancia y evaluación de los cambios en su peso, IMC, cuatro pliegues cutáneos y porcentaje de grasa corporal. El paciente reportaba el cumplimiento de la dieta, la cantidad de ejercicio realizado y si experimentó, o no, eventos adversos.

Resultados: se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, a favor del grupo que recibió el orlistat, en pérdida de peso, disminuciones de: IMC, porcentaje de grasa, pliegues cutáneos, concentraciones plasmáticas de triglicéridos, LDL y factor aterogénico. En ambos grupos hubo mejoría en los valores de colesterol, glucosa y ácido úrico.

Conclusiones: se comprobó la eficacia de orlistat 60 mg en un programa integral de adelgazamiento. El tratamiento promovió mejores y más rápidos resultados en la pérdida de peso, disminución del IMC, del porcentaje de grasa y de los pliegues cutáneos. La seguridad del orlistat 60 mg quedó demostrada al no sobrevenir eventos adversos graves durante el estudio. El apego al programa integral de adelgazamiento se vio reforzado por el orlistat y se consiguió menor deserción, comparada con el grupo control y mayor perseverancia para realizar ejercicio y cumplir con la dieta.

Palabras clave: orlistat, obesidad, sobrepeso, adelgazar.

ABSTRACT

Background: In Mexico the prevalence of overweight and obesity have reached epidemic proportions have increased to the point of costs care for health problems associated with the impact of overweight and obesity.

Objective: assess efficacy and safety of Orlistat 60 mg three times daily, with low calorie diet and exercise vs. placebo, diet and exercise.

Material and method: A placebo controlled, double blind, randomized and longitudinal (12 week) study; 240 patients of both genders, over 18 years of age, with body mass index (BMI) between 25 and 34.9 kg/m² were included. Variables of efficacy: 1) $\geq 10\%$ reduction in weight and BMI; 2) Reduction or maintenance of cholesterol and triglycerides; 3) $\geq 10\%$ reduction of body fat by bioelectric impedance. Safety variable: evaluation of adverse events (AE).

One hundred and nineteen subjects were randomized in group A (orlistat) and 121 in group B (placebo); 105 subjects in group A and 95 in group B finished, and were considered for the variables of efficacy; all 240 subjects were taken into account to assess safety.

Results: $\geq 10\%$ weight and BMI reduction: group A 34.29%; group B 8.42%, ($p \leq 0.0001$). $\geq 10\%$ reduction of body fat with bioelectric impedance: group A 70.19%; group B 28.42% ($p \leq 0.0001$). Reduction of triglycerides: group A dropped 18.45 mg/dL ($p = 0.008$); in group B the difference was -3.22 mg/dL (gain) ($p = 0.6041$). Reduction of cholesterol: group A dropped 19.87 mg/dL ($p < 0.0001$); group B dropped 9.75 mg/dL ($p = 0.0040$). AEs with frequency $\geq 10\%$ in group A were steatorrhea, diarrhea, fatty rectal drip, and meteorism.

Conclusion: The goal of losing $\geq 10\%$ of weight or body fat was greater for subjects in group A and combined with diet and exercise proved to be more effective and safe and much faster.

Key words: Orlistat, Obesity, Overweight, Slim down.

En la actualidad, en México los índices de sobrepeso y obesidad han alcanzado proporciones epidémicas. Esta epidemia ha aumentado los costos derivados de la atención de problemas de salud que se asocian con otros que surgen por el sobrepeso y la obesidad. Aunque las consecuencias fisiológicas del sobrepeso y la obesidad no siempre son fatales, sí afectan la calidad de vida del individuo porque es un problema estético que genera baja autoestima y rechazo social. En la actualidad, los tratamientos para la obesidad se están enfocando en lograr un estilo de vida saludable que incluya la actividad física cotidiana y la mejora de los hábitos de alimentación. Uno de los principales problemas en estas dos estrategias es que, si bien el adelgazamiento es seguro y saludable, en ocasiones es lento para la expectativa de quien está en tratamiento. De ahí que el paciente busque opciones farmacológicas que le ayuden a acelerar la pérdida de peso.

Orlistat es un derivado sintético de la lipstatina, un producto natural del *Streptomyces toxytricini*. Es un potente inhibidor de las lipasas gástrica y pancreática. Al inhibir la lipasa intestinal disminuye la absorción de la grasa dietaria y su subsecuente eliminación en las heces fecales. En estudios preclínicos se ha demostrado su capacidad de inhibir las lipasas gástricas, pancreáticas y ésteres carboxílicos, con la subsiguiente reducción en la hidrólisis de triglicéridos y de la absorción de la grasa de los alimentos, incluido el colesterol. Los triglicéridos y el colesterol no absorbido se excretan en las heces fecales. En conjunto con una dieta hipoenergética ha demostrado promover la pérdida de peso y ayudar a prevenir el nuevo aumento de peso. A través de la pérdida de peso,

orlistat ha mejorado las comorbilidades asociadas con la obesidad. Reduce las lipoproteínas de baja densidad y el colesterol total en pacientes con peso normal. No se ha demostrado que el fármaco reduzca las concentraciones de triglicéridos, pero puede disminuir su incremento. Sus eventos adversos están limitados al tracto gastrointestinal e incluyen heces suaves o líquidas, incremento de la defecación, heces aceitosas, dolor abdominal, flatulencia, y urgencia o incontinencia fecal, dolor abdominal, goteo grasoso por el ano, náusea y vómito.

En la Dirección de Medicina del Deporte de la Universidad Nacional Autónoma de México se promueven programas de control de peso basados en dieta saludable y ejercicio supervisado. Con el apoyo de este programa se planteó un objetivo que permitiera revalorar los resultados de eficacia y seguridad del principio activo orlistat, a dosis de 60 mg cada 8 h vs placebo en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en hombres y mujeres de la población mexicana.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio controlado, doble ciego, aleatorizado y longitudinal para valorar la seguridad y eficacia de la administración de orlistat 60 mg. Los pacientes fueron voluntarios ampliamente informados, quienes firmaron un consentimiento informado.

Los pacientes se reclutaron por medio de una convocatoria. Se programaron para citas de preselección, donde se les midió: el peso, talla e IMC y se obtuvieron pruebas de laboratorio (basales) de biometría hemática, glucosa y perfil lipídico (colesterol, triglicéridos y lipoproteínas). En la visita de selección se tomaron los criterios de inclusión: hombres y mujeres clínicamente sanos, con edad entre 18 y 60 años, con IMC entre 25.0 y 34.9, con biometría hemática dentro de parámetros normales, glucosa en sangre entre 60 y 110 mg/dL. Triglicéridos menores a 500 mg/mL, colesterol no mayor a 300 mg/mL. Se distribuyeron al azar en dos grupos: A (placebo) y B (orlistat).

En la visita inicial se midieron cuatro pliegues cutáneos (subescapular, suprailíaco, bicipital y tricípital) y se calculó su porcentaje de grasa corporal mediante impedancia bioeléctrica. Se les proporcionó su dieta (1600 kcal/día para las mujeres y 1800 kcal para los hombres) y explicó un programa de ejercicio de 30 minutos de trabajo

* Licenciada en Nutrición

** Co-Investigadores

Centro de Investigación: Departamento de Nutrición de la Dirección de Medicina del Deporte, Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia: Dr. Miguel Gerardo Parada Tapia. Adolfo López Mateos 68, colonia Cuajimilapa. México 05000, DF. Correo electrónico: mparadatapia@yahoo.com.mx

Recibido: 26 abril, 2010. Aceptado: junio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Camacho-Trujillo R, Lago-Acosta de A, González de la Parra M, Parada-Tapia MG. Estudio comparativo para evaluar la eficacia y seguridad de orlistat vs placebo en pacientes adultos de la Ciudad de México. Med Int Mex 2010;26(5):439-448.

cardiovascular, cinco días de la semana a una intensidad de 70% de su frecuencia cardiaca teórica máxima. Se les entregó medicamento A o B para tomar una cápsula antes del desayuno, comida y cena.

Las visitas de la 1 a la 6 se realizaron cada 15 días para las mediciones antropométricas descritas. Se les interrogaba sobre los síntomas que se presentaron a partir de la ingestión del medicamento, eventos adversos, de ser el caso, y la forma en que fueron resueltos. Se reportaba el ejercicio realizado. En la sexta visita se tomaron pruebas de laboratorio de salida.

Para evaluar la eficacia del tratamiento se consideró la comparación de los perfiles con respecto al tiempo de: pérdida de peso vs basal y reducción del IMC vs basal; reducción del porcentaje de grasa vs basal y reducción de las dimensiones de los pliegues cutáneos vs basal.

La seguridad se evaluó por la descripción y frecuencia de eventos adversos que se clasificaron de acuerdo con su descripción, severidad, duración y tratamiento.

El análisis estadístico de los perfiles se hizo mediante análisis de varianza de medidas repetidas con un nivel de significación al 5% ($\alpha = 0.05$). La metodología estadística que se empleó para el análisis de las variables de eficacia primaria 1 y 3 fue la prueba de la ji al cuadrado y la prueba exacta de probabilidad de Fisher, con un nivel de significación de 5% ($\alpha = 0.05$). Para la variable de eficacia primaria 2 se utilizó la prueba de la *t* de Student para variables dependientes (pareadas), con un nivel de significación de 5% ($\alpha = 0.05$).

El programa de análisis estadístico STATISTICA® versión 6.0 de StatSoft, Tulsa, Oklahoma, Estados Unidos, se usó para la mayor parte de los análisis descriptos.

El programa de análisis estadístico NCSS® 2007 de Statistical Systems, Kaysville, Utah, Estados Unidos, se empleó para la estimación de los intervalos de confianza de las diferencias de las proporciones y de medias de las variables de eficacia primaria y secundaria.

RESULTADOS

Se seleccionaron 240 pacientes que se distribuyeron aleatoriamente en: grupo A (placebo) y B (orlistat). El código del medicamento se abrió hasta que el último paciente terminó su tratamiento.

Selección y distribución de la población (Figura 1).

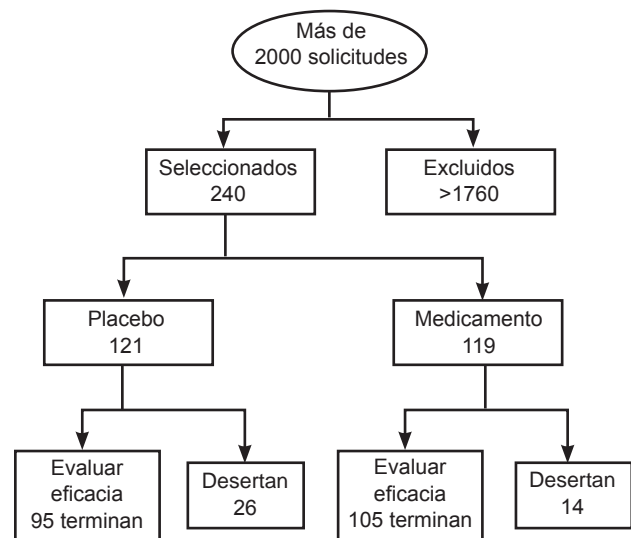


Figura 1. Distribución de los pacientes reclutados

En la Figura 2 se muestra la distribución del género de acuerdo con el tratamiento.

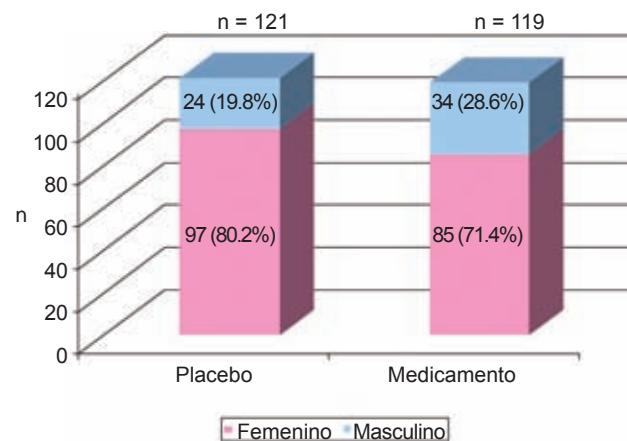


Figura 2. Género de pacientes y asignación a los tratamientos

En el Cuadro 1 se presentan las estadísticas según el tratamiento y género, de las variables demográficas: edad (años), peso (kg), IMC y estatura (cm) de los 240 pacientes.

Para evaluar la eficacia sólo se consideraron 95 pacientes del grupo placebo y 105 pacientes del grupo de orlistat, debido a la deserción voluntaria de 40 pacientes (26 placebo + 14 orlistat).

Cuadro 1. Edad, peso, IMC y estatura según el tratamiento y el género

<i>Criterio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Género</i>	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Edad (años)	Placebo	Femenino	97	31	12	18	60
		Masculino	24	29	10	19	57
	Medicamento	Femenino	85	33	12	18	57
		Masculino	34	32	10	20	57
Peso (kg)	Placebo	Femenino	97	71.51	7.98	56.60	101.20
		Masculino	24	89.26	9.81	75.90	112.35
	Medicamento	Femenino	85	73.23	7.99	56.85	92.90
		Masculino	34	89.84	9.80	65.30	110.25
IMC	Placebo	Femenino	97	28.04	1.95	25.06	32.44
		Masculino	24	29.40	1.45	27.00	33.29
	Medicamento	Femenino	85	28.50	1.77	25.18	32.17
		Masculino	34	29.23	1.89	25.44	32.89
Estatura (cm)	Placebo	Femenino	97	159.52	5.99	148.00	179.00
		Masculino	24	174.00	6.79	162.60	186.30
	Medicamento	Femenino	85	160.10	6.59	148.00	177.60
		Masculino	34	175.11	7.00	158.50	189.90

El Cuadro 2 muestra que el porcentaje de pacientes que logran la meta de perder 10% o más del peso o IMC es mayor para los pacientes tratados con orlistat que con el placebo.

Cuadro 2. Eficacia primaria de pérdida de peso e IMC

<i>Criterio</i>	<i>Placebo</i>	<i>Medicamento</i>	<i>n</i>
≥ 10%	8 (8.42%)	36 (34.29%)	44
< 10%	87 (91.58)	69 (65.71%)	156
Total	95 (100%)	105 (100%)	200
Prueba de la ji al cuadrado	19.44 (G.L. = 1)		
Diferencia de porcentaje	25.87%		
Intervalo de confianza del 95 %	15.21%		36.52%
Prueba exacta de Fisher H1:	< 0.0001		
$P_{\text{medicamento}} > P_{\text{placebo}}$			

En el Cuadro 3 se muestra que el porcentaje de pacientes que logran la meta de reducir 10% o más de grasa corporal es mayor para los pacientes tratados con el medicamento que con el placebo.

Cuadro 3. Eficacia para el porcentaje de grasa corporal

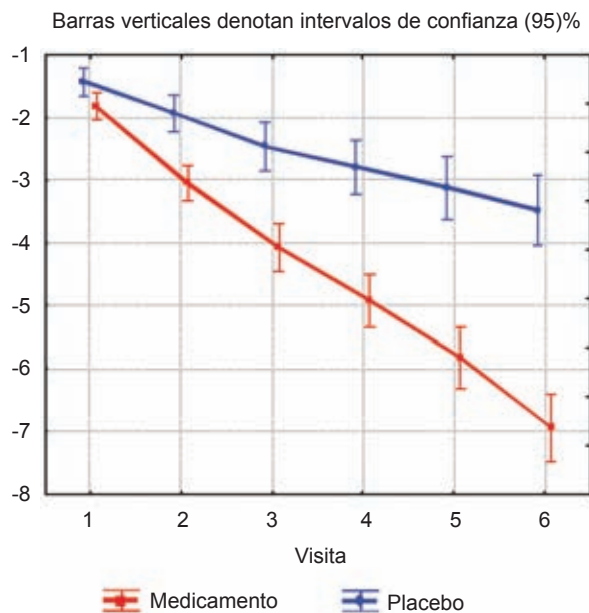
<i>Criterio</i>	<i>Placebo</i>	<i>Medicamento</i>	<i>n</i>
≥ 10%	27 (28.42%)	73 (70.19%)	100
< 10%	68 (71.58)	31 (29.81)	99
Total	95 (100%)	104 (100%)	199
Prueba de la ji al cuadrado	34.65 (G.L. = 1)		
Diferencia de porcentaje	41.77%		
Intervalo de confianza del 95 %	29.14%		54.40%
Prueba exacta de Fisher H1:	< 0.0001		
$P_{\text{medicamento}} > P_{\text{placebo}}$			

Al analizar las diferencias de las medias (basales –finales) de los valores de triglicéridos y colesterol de acuerdo con el tratamiento asignado (Cuadro 4) se observa que los resultados coinciden con la hipótesis de que el medicamento reduce la concentración sanguínea de triglicéridos en comparación con el placebo. Los resultados mostraron que tanto con el placebo como con el medicamento disminuyó el valor de colesterol sin poder concluir que el medicamento fue superior al placebo.

Cuadro 4. Efecto en la concentración de triglicéridos y colesterol

Prueba de laboratorio	Tratamiento	n	Media inicial	DE inicial	Media final	DE final	Diferencia ($\chi_b - \chi_f$)	DE dif.	t	G.L.	p
Triglicéridos (mg/dL)	Placebo	82	125.35	55.61	128.57	69.88	-3.22	56.01	-0.52	81	0.6041
	Orlistat	94	148.88	72.74	130.43	59.21	18.45	66.04	2.71	93	0.0080
Colesterol (mg/dL)	Placebo	82	181.02	32.29	171.27	40.01	9.76	29.80	2.96	81	0.0040
	Orlistat	94	189.13	32.83	169.26	33.66	19.87	26.74	7.21	93	<0.0001

En la Figura 3 se ilustra el efecto de los tratamientos en los perfiles de medias de pérdida de peso con respecto al basal. Se muestran dos perfiles: uno para los pacientes tratados con el placebo y otro para los tratados con el medicamento. Los dos perfiles se presentan claramente separados, indicando que la pérdida de peso de los pacientes tratados con el medicamento fue mayor que la pérdida de peso de los pacientes tratados con el placebo.

**Figura 3.** Comparación de perfiles de reducción de peso (kg)

Al final del estudio los pacientes tratados con el medicamento lograron una media de pérdida de peso de 6.94 kg, en contraste con los pacientes tratados con el placebo lograron una media de pérdida de peso de 3.48 kg. Por lo tanto, la diferencia de medias entre ambos grupos fue de 3.46 kg con un intervalo de confianza de 95% de 2.67 kg a 4.25 kg, estimado mediante la prueba de la *t* de Student (G.L = 198). (Cuadro 5).

El análisis de varianza de medidas repetidas apoya la comparación de los dos perfiles. El factor tratamiento (placebo o medicamento) resultó significativo, lo cual se observa en la separación de los perfiles. El factor visitas, que evalúa el efecto del tiempo en la reducción de peso mostró que ambos grupos tuvieron una tendencia a reducir de peso; sin embargo, la velocidad de reducción de peso fue significativamente mayor con el medicamento que con el placebo.

La Figura 4 ilustra el efecto de los tratamientos sobre los perfiles de medias de pérdida de peso ahora expresadas en porcentaje. Al igual que con los perfiles de pérdida de peso expresados en kilogramos, se muestran los dos perfiles claramente separados.

En el Cuadro 6 se presentan las medias de pérdida de peso (expresados en porcentaje) con respecto al peso basal, para cada visita de acuerdo con el grupo.

En la Figura 5 se muestra el efecto de los tratamientos sobre los perfiles de medias de reducción de IMC con respecto al basal durante el estudio. Los dos perfiles se presentan claramente separados, indicando que la reducción de IMC de los pacientes tratados con el medicamento fue mayor que la reducción de IMC de los pacientes tratados con el placebo.

El factor visitas, que evalúa el efecto del tiempo en la reducción de IMC, también fue significativo mediante el análisis de varianza de medias repetidas (Cuadro 7). Lo anterior indica que si bien en ambos grupos existió una tendencia a reducir el IMC, la velocidad de reducción de IMC fue significativamente mayor con el medicamento que con el placebo.

En la Figura 6 se muestran los perfiles de reducción de impedancia bioeléctrica. Se observa una clara separación de los perfiles a partir de la quinta visita, lo cual influyó en que la reducción del porcentaje en gramos de los pacientes tratados con orlistat fue mayor que la reducción del porcentaje en gramos de los pacientes que recibieron placebo.

Cuadro 5. Pérdida de peso con respecto al peso basal por visita

Tratamiento	Visitas	Media	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Placebo n = 95	1	-1.43	0.12	-1.65	-1.20
	2	-1.93	0.15	-2.23	-1.63
	3	-2.46	0.20	-2.86	-2.06
	4	-2.79	0.22	-3.23	-2.35
	5	-3.12	0.26	-3.62	-2.61
	6	-3.48	0.29	-4.05	-2.91
Medicamento n = 105	1	-1.82	0.11	-2.04	-1.61
	2	-3.05	0.15	-3.33	-2.76
	3	-4.08	0.19	-4.45	-3.70
	4	-4.92	0.21	-5.34	-4.50
	5	-5.83	0.25	-6.32	-5.35
	6	-6.94	0.27	-7.48	-6.40

Diferencia de medias a la sexta visita = 3.46 kg (6.94 kg-3.48 kg)

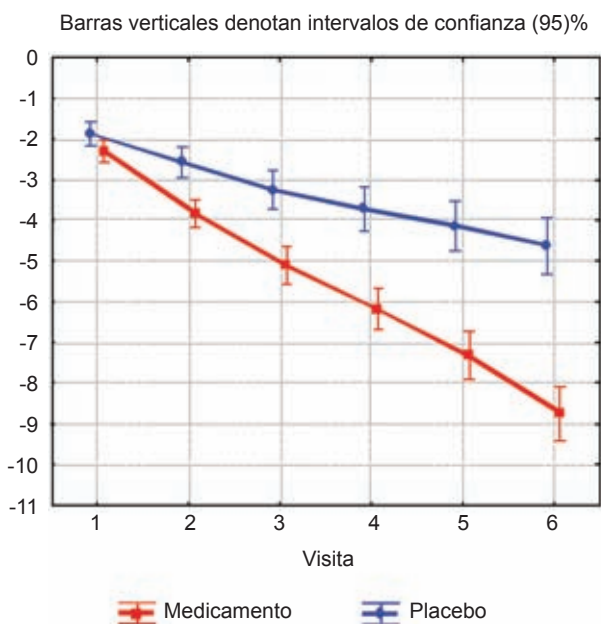


Figura 4. Comparación de perfiles de pérdida de peso (%)

En el Cuadro 8 se muestran las medias de reducción de grasa corporal con respecto a la basal, para cada visita, de acuerdo con el tratamiento.

El análisis de varianza de medidas repetidas empleado para la comparación de los dos perfiles (orlistat-placebo) resultó significativo, lo que demuestra que la velocidad de reducción del porcentaje de grasa fue mayor con el medicamento que con el placebo.

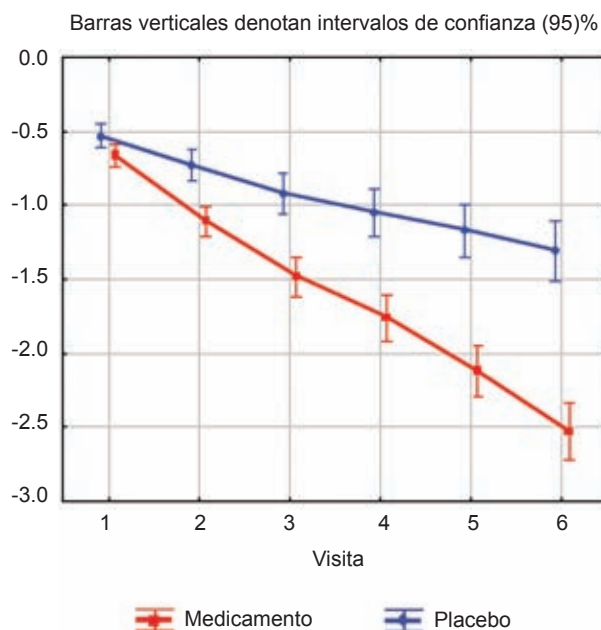


Figura 5. Comparación de perfiles de reducción de IMC

A continuación se presentan las figuras de la reducción de los pliegues cutáneos, evaluados en cada visita (Figuras 7-10). En cada uno de los cuatro casos, el análisis de varianza de medidas repetidas que apoya la comparación de los perfiles de orlistat y placebo resultó significativo a favor del medicamento. En cada caso quedó demostrado que la velocidad de reducción del pliegue cutáneo fue mayor con orlistat que con el placebo.

Cuadro 6. Pérdida de peso (%) con respecto al basal por visita

Tratamiento	Visitas	Media	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%	
				Limite Inferior	Limite superior
Placebo n = 95	1	-1.87	0.14	-2.15	-1.59
	2	-2.56	0.19	-2.93	-2.19
	3	-3.25	0.25	-3.74	-2.77
	4	-3.72	0.27	-4.26	-3.18
	5	-4.14	0.32	-4.76	-3.51
	6	-4.62	0.35	-5.32	-3.92
Medicamento n = 105	1	-2.30	0.14	-2.57	-2.03
	2	-3.83	0.18	-4.18	-3.48
	3	-5.12	0.23	-5.58	-4.66
	4	-6.19	0.26	-6.71	-5.68
	5	-7.33	0.30	-7.93	-6.74
	6	-8.74	0.34	-9.40	-8.07

Diferencia de medias a la sexta visita = 4.12% (8.74-4.62 %)

Se evaluaron los eventos adversos en los 240 pacientes tratados. No se presentó ningún evento adverso grave. El porcentaje de pacientes con al menos un evento adverso fue de 25.4%. El Cuadro 9 muestra el número de pacientes con al menos un evento adverso de acuerdo con el tratamiento.

En el Cuadro 10 se desglosa la cantidad de eventos adversos por paciente. Puede notarse que el número máximo de eventos adversos por paciente fue de cuatro.

El Cuadro 11 muestra el tipo de evento adverso de acuerdo con el tratamiento. Los eventos adversos que se presentaron con un porcentaje mayor o igual al 10%

fueron: esteatorrea (27%), diarrea (26%), escurrimiento graso rectal (13%) y meteorismo (10%). Todos los eventos son consistentes con los reportados en la bibliografía en cuanto a su descripción y porcentaje aproximado.^{1,2}

Para los datos de laboratorio en el Cuadro 12 se presenta el análisis de las diferencias de medias de valores para las pruebas de química sanguínea. Se encontraron diferencias significativas para los valores de glucosa, ácido úrico y LDL en ambos tratamientos.

Se encontraron diferencias significativas para los valores del factor aterogénico y de VLDL asociadas con los pacientes tratados con orlistat.

Cuadro 7. Reducción del IMC por visita

Tratamiento	Visitas	Media	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Placebo n = 95	1	-0.53	0.04	-0.61	-0.45
	2	-0.72	0.05	-0.83	-0.62
	3	-0.92	0.07	-1.06	-0.78
	4	-1.05	0.08	-1.21	-0.89
	5	-1.17	0.09	-1.35	-0.99
	6	-1.31	0.10	-1.51	-1.11
Medicamento n = 105	1	-0.66	0.04	-0.74	-0.59
	2	-1.11	0.05	-1.21	-1.00
	3	-1.48	0.07	-1.61	-1.35
	4	-1.76	0.08	-1.91	-1.61
	5	-2.12	0.09	-2.29	-1.95
	6	-2.53	0.10	-2.72	-2.33

Diferencia de medias a la sexta visita = 1.22 (2.53 -1.31)

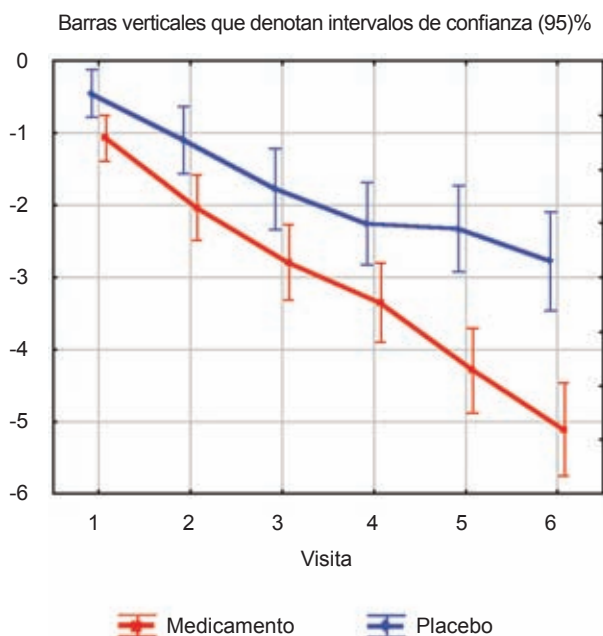


Figura 6. Comparación de perfiles de reducción de impedancia bioeléctrica (%)

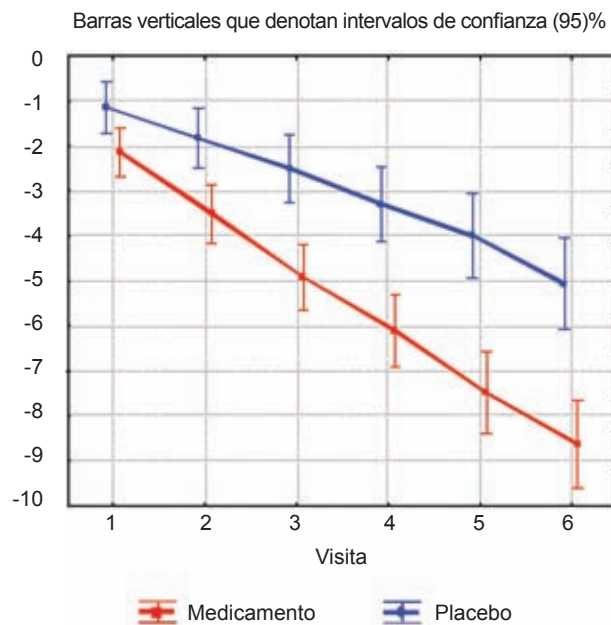


Figura 7. Comparación de perfiles de reducción del pliegue sub-escapular (mm)

DISCUSIÓN

Todos los participantes sabían, desde el inicio, que el Programa de Adelgazamiento al que se incorporaría consistía en dieta, ejercicio y un medicamento. Sin embargo, du-

rante el desarrollo del estudio muchos manifestaron haber acudido motivados sólo por el medicamento, esperando adelgazar con poco esfuerzo. La mayoría acudían más por cuestiones estéticas que de salud, por lo que pocos valoraban la importancia de las pruebas de laboratorio.

Cuadro 8. Diferencia en la reducción del porcentaje de grasa corporal

Tratamiento	Visitas	Media	Error estándar	Intervalo de confianza 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Placebo n = 95	1	-0.45	0.17	-0.78	-0.12
	2	-1.10	0.24	-1.57	-0.64
	3	-1.78	0.28	-2.34	-1.22
	4	-2.26	0.29	-2.84	-1.69
	5	-2.33	0.31	-2.94	-1.72
	6	-2.77	0.35	-3.45	-2.09
Medicamento n = 104	1	-1.06	0.16	-1.38	-0.75
	2	-2.04	0.23	-2.48	-1.59
	3	-2.79	0.27	-3.33	-2.26
	4	-3.36	0.28	-3.91	-2.82
	5	-4.29	0.29	-4.87	-3.71
	6	-5.11	0.33	-5.76	-4.46

Diferencia de medias a la sexta visita = 2.34% (5.11%-2.77%)

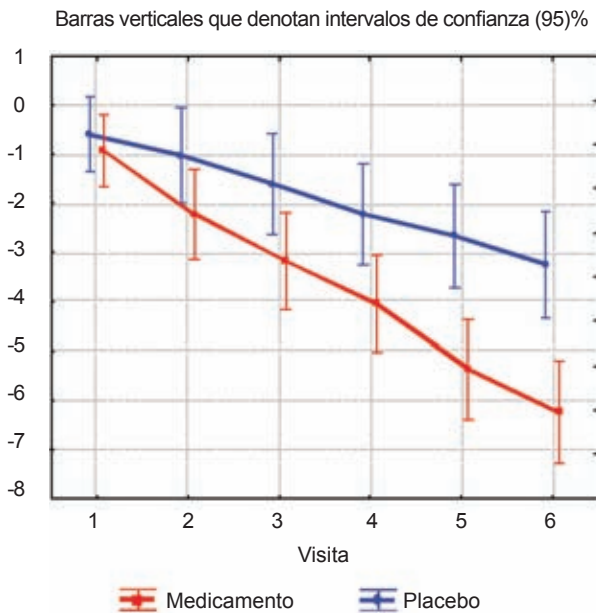


Figura 8. Comparación de perfiles de reducción del pliegue tricipital (mm)

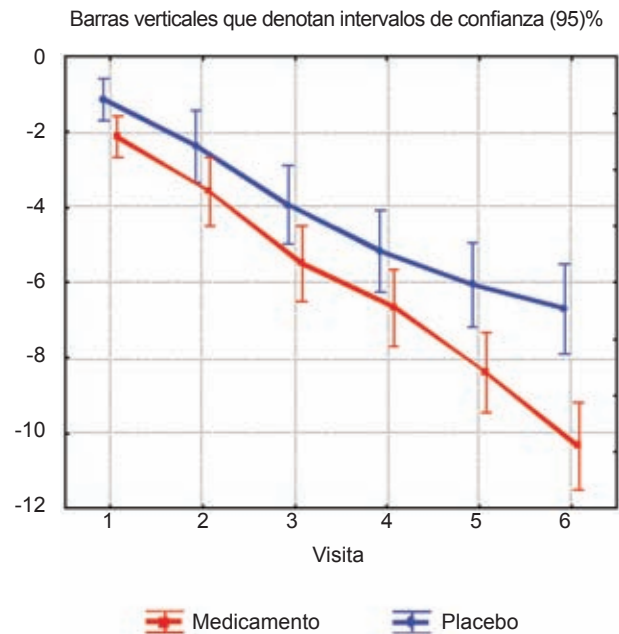


Figura 10. Comparación de perfiles de reducción del pliegue suprahiacal (mm)

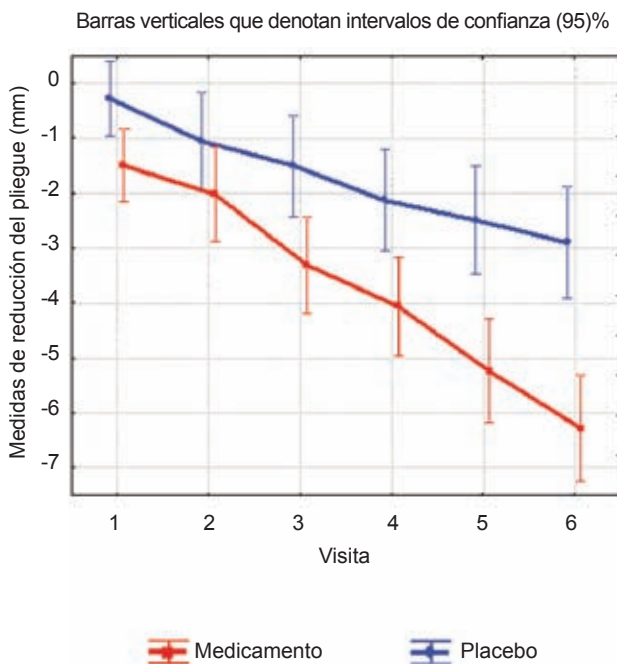


Figura 9. Comparación de perfiles de reducción del pliegue bicipital (mm)

Cuadro 9. Eventos adversos por tratamiento

Tratamiento	Si	No	Totales
Placebo	19 (15.7%)	102 (84.3%)	121
Medicamento	42 (35.3%)	77 (64.7%)	119
Totales	61 (25.4%)	179 (74.6%)	240

Cuadro 10. Número de eventos adversos por pacientes

Tratamiento	Número de eventos adversos			
	Uno	Dos	Tres	Cuatro
Placebo	12	6	0	1
Medicamento	20	10	6	6
Total	32	16	6	7

Se diseñó un programa modelo de ejercicio basado en caminata y trote. Sin embargo, se hicieron adaptaciones personales para que el programa se cumpliera intentando respetar las preferencias de cada paciente. Se les pedía llegar a 30 minutos de trabajo cardiovascular cinco días de la semana. En algunos casos se aceptó la zumba, los aeróbicos, los bailes de salón y el *kick boxing* como sus-

Cuadro 11. Descripción de eventos adversos

	Medicamento		Placebo	
	n	%	n	%
Esteatorrea	22	27	0	0
Diarrea	21	26	8	29
Escurrecimiento graso rectal	11	13	0	0
Meteorismo	8	10	3	11
Estreñimiento	3	4	2	7
Vómito	2	2	1	4
Aumento de la necesidad de defecar	2	2	0	0
Incontinencia fecal	2	2	0	0
Flatulencia	1	1	0	0
Fatiga	1	1	0	0
Dolor hipocólico	1	1	0	0
Cólicos	1	1	1	4
Cefalea	1	1	1	4
Borborismo	1	1	1	4
Pujo	1	1	0	0
Flatulencia con incontinencia fecal	1	1	0	0
Irregularidad del ciclo menstrual	1	1	0	0
Náusea	1	1	0	0
Dismenorrea	1	1	0	0
Dispepsia	0	0	7	25
Tenesmo	0	0	1	4
Pirosis	0	0	1	4
Hipertrigliceridemia	0	0	1	4
Dolor epigástrico	0	0	1	4
Total de eventos adversos = 82 + 28 = 110	82	100	28	100

titutos admisibles de actividad física para adelgazar. El grupo que recibió placebo manifestaba menor deseo en la práctica del ejercicio debido a que su adelgazamiento era más lento. Otro problema con la actividad física fue que los pacientes aceptaran que cuando el adelgazamiento se hace con ejercicio, existen momentos en los que puede haber disminución de la grasa corporal sin que sea evidente una disminución en el peso, dado que puede haber cierta ganancia de musculatura. No bajar de peso los desmotivaba.

El contenido de grasa de la dieta calculada era de 25% del total de la energía. Como era de esperarse, el contenido real de grasa de la dieta que los pacientes consumieron fluctuó entre 20 y 29%. El menú semanal que se les proporcionó fue de muy fácil comprensión, lo que permitió

un cumplimiento casi total de la dieta desde el inicio del tratamiento. Las ocasiones en que no cumplieron con la dieta fueron en las reuniones sociales donde fue difícil encontrar preparaciones bajas en grasa. Los excesos alimentarios ocasionales no presentaron problemas en el adelgazamiento de los pacientes con orlistat. Todo lo contrario ocurrió en el grupo con placebo quienes tuvieron que afrontar la consecuencia de sus excesos dietarios. En algunos casos el consumo de bebidas alcohólicas (principalmente cerveza) fue suficientemente elevado como para interferir negativamente con el adelgazamiento. El consumo de alcohol se calificó como un mal cumplimiento de la dieta.

El 34.29% (36/105) de los pacientes tratados con el medicamento perdieron 10% o más de su peso después de las 12 semanas de tratamiento. En contraste, sólo 8.42% (8/95) del grupo con placebo logró esta meta. La diferencia entre el tratamiento y el placebo de 25.9% es significativa con un intervalo de confianza de 95% de 15.21 a 36.52%. Esta diferencia es consistente con la hipótesis de mayor eficacia del medicamento para lograr la meta de pérdida de peso mayor o igual a 10% con respecto al placebo.

Se encontró una diferencia de medias significativa en los valores de triglicéridos para los pacientes tratados con el medicamento de 18.45 mg/dL con un intervalo de confianza de 95% de 4.93 mg/dL a 31.98 mg/dL. En contraste, la diferencia de medias para los pacientes tratados con el placebo de -3.22 mg/dL no es significativa con un intervalo de confianza del 95% de -15.53 mg/dL a 9.09 mg/dL. Estas diferencias son consistentes con la hipótesis de mayor eficacia del medicamento en la reducción de la concentración plasmática de triglicéridos con respecto al placebo. Se encontraron diferencias de medias significativas para ambos tratamientos en la concentración de colesterol. Para los pacientes tratados con el medicamento la diferencia fue de 19.87 mg/dL, con un intervalo de confianza del 95% de 14.40 mg/dL a 25.35 mg/dL, mientras que para el placebo la diferencia de medias fue de 9.76 mg/dL, con un intervalo de confianza del 95% de 3.21 mg/dL a 16.30 mg/dL. Estas diferencias no son consistentes con la hipótesis de mayor eficacia del medicamento en la reducción de la concentración de colesterol con respecto al placebo.

El 70.19% (73/104) de los pacientes tratados con el medicamento perdieron 10% o más de grasa corporal estimada mediante impedancia bioeléctrica, después de

Cuadro 12. Análisis de las diferencias (basal – final) de los valores de la química sanguínea

Prueba de laboratorio	Tratamiento	N	Media basal	DE basal	Media final	DE final	Diferencia ($\chi_b - \chi_f$)	DE dif	t	GL	p
Glucosa (mg/dL)	Placebo	82	88.90	8.31	86.15	8.54	2.76	7.91	3.16	81	0.0023
	Medicamento	94	88.93	6.73	87.02	8.23	1.90	7.47	2.47	93	0.0153
Ácido Úrico (mg/dL)	Placebo	82	5.20	1.09	4.98	0.82	0.23	0.68	3.03	81	0.0032
	Medicamento	94	5.48	1.03	5.24	1.13	0.24	0.68	3.41	93	0.0010
VLDL (mg/dL)	Placebo	81	24.35	10.84	24.07	12.49	0.27	10.45	0.23	80	0.8157
	Medicamento	93	28.73	13.65	25.91	13.09	2.82	12.97	2.09	92	0.0389
LDL (mg/dL)	Placebo	81	114.36	29.10	108.49	26.65	5.86	21.08	2.50	80	0.0143
	Medicamento	93	123.24	28.65	108.25	24.00	14.99	21.78	6.64	92	0.0000
HDL (mg/dL)	Placebo	82	41.61	11.00	40.70	9.22	0.91	7.84	1.06	81	0.2940
	Medicamento	94	38.13	10.23	38.12	8.36	0.01	7.05	0.01	93	0.9884
Factor Aterogenico	Placebo	82	4.56	1.21	4.41	1.04	0.15	0.82	1.72	81	0.0896
	Medicamento	94	5.30	1.53	4.68	1.08	0.61	0.96	6.20	93	0.0000

las 12 semanas de tratamiento. En contraste, 28.42% (27/95) de los pacientes tratados con el placebo lograron esta meta. La diferencia entre el tratamiento y el placebo (70.2-28.4%) fue de 41.8% con un intervalo de confianza del 95% de 29.14 a 54.40%. Esta diferencia es consistente con la hipótesis de mayor eficacia del medicamento para lograr la meta de reducción de grasa corporal mayor o igual al 10% con respecto al placebo.

Los pacientes tratados con el medicamento lograron una pérdida media de peso de 6.94 kg al final del estudio (12 semanas) en contraste con los pacientes tratados con el placebo que lograron una pérdida media de peso de 3.48 kg. La diferencia de medias entre el medicamento y el placebo de 3.46 kg es significativa, con un intervalo de confianza del 95% de 2.67 kg a 4.25 kg. La pérdida de peso expresada en porcentaje corresponde a 8.74% para los pacientes tratados con el medicamento y 4.62% para los pacientes tratados con el placebo, lo que arroja una diferencia significativa de 4.12% con un intervalo de confianza del 95% de 3.15 a 5.08%. Estos resultados, expresados como IMC, corresponden a una reducción para los pacientes tratados con el medicamento de 2.53 y de 1.31 para los pacientes tratados con el placebo, con una diferencia significativa de 1.22 con un intervalo de confianza del 95% de 0.94 a 1.50. Estas diferencias son consistentes con la hipótesis de mayor eficacia del medicamento en la pérdida de peso y reducción de IMC con respecto al placebo. Los pacientes tratados con el medicamento lograron una reducción media

de grasa corporal (medida por impedancia bioeléctrica) de 5.11% al final del estudio (12 semanas). En contraste, los pacientes tratados con el placebo lograron una reducción media de grasa corporal de 2.77%. Con diferencia de medias significativa entre el medicamento y el placebo de 2.34%, con un intervalo de confianza de 95 de 0.85% a 3.17%. Esta diferencia es consistente con la hipótesis de mayor eficacia del medicamento en la reducción de grasa corporal con respecto al placebo.

Se obtuvieron diferencias (reducciones: dimensiones basales-dimensiones finales) significativas para las dimensiones de todos los pliegues cutáneos.

No se presentó ningún evento adverso grave. 61 pacientes (25.4%) de los 240 pacientes que participaron en el estudio reportaron, al menos, un evento adverso, de los cuales 19 pacientes fueron tratados con el placebo y 42 con el medicamento. Los eventos adversos que se presentaron con mayor frecuencia (igual o mayor a 10%) en los pacientes tratados con el medicamento fueron: esteatorrea (27%), diarrea (26%), escurrimiento graso rectal (13%) y meteorismo (10%). Todos los eventos adversos reportados por los pacientes corresponden a los descritos en la bibliografía para el ingrediente activo.

Se encontraron diferencias de medias significativas (valores de laboratorio basales-valores de laboratorio finales) asociadas con ambos grupos para los valores de glucosa, ácido úrico y LDL. Se encontraron diferencias de medias significativas exclusivamente asociadas con los

pacientes tratados con el medicamento para los valores de VLDL y factor aterogénico.

CONCLUSIONES

El medicamento estudiado demostró ser eficaz en un programa integral de adelgazamiento porque promovió mejores y más rápidos resultados en la pérdida de peso, disminución del IMC, de porcentaje de grasa y de los pliegues cutáneos comparados con los resultados obtenidos con el placebo. La seguridad de orlistat 60 mg se comprobó con la ausencia de eventos adversos graves a lo largo del estudio.

Agradecimientos

A Laboratorios Liomont por su apoyo y facilidades para la realización de este estudio.

REFERENCIAS

1. Informe público europeo de evaluación (EPAR) de orlistat GSK. Resumen de las características del producto. European Medicines Agency, EMEA/H/C/854, 2007. Vínculo de Internet <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/orlistatgsk/H-854-PI-es.pdf>
2. Amy M, Heck J, Yanovski A, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* 2000;20(3):270-279.
3. Anghelescu I, Klawe C & Benkert O. Orlistat in the treatment of psychopharmacologically induced weight gain (letter). *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(6):716-717.
4. Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, et al. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:49-55.
5. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obesity* 1997;21(suppl 3):S12-S23.
6. Guzelhan C, Odink J, Niestijl JJ, et al. Influence of dietary composition on the inhibition of fat absorption by orlistat. *J Int Med Res* 1994;22:255-265.
7. Hartmann D, Hussain Y, Guzelhan C, et al. Effect on dietary fat absorption of orlistat, administered at different times relative to meal intake. *Br J Clin Pharmacol* 1993;36:266-270.
8. Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1108-1116.
9. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(8):1288-1294.
10. Hussain Y, Guzelhan C, Odink J, et al. Comparison of the inhibition of dietary fat absorption by full versus divided doses of orlistat. *J Clin Pharmacol* 1994; 34:1121-1125.
11. Persson M, Vitols S, Yue QY. Orlistat associated with hypertension. *BMJ* 2000; 321(7253):87.
12. Tonstad S, Pometta D, Erkelens DW, et al. The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:405-410.