

## Prevención de los efectos secundarios gastrointestinales del orlistat con la prescripción concomitante de *Psyllium muciloide* (*Plantago*) en población mexicana

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

### RESUMEN

**Antecedentes:** los efectos gastrointestinales de los fármacos, derivados de su mecanismo de acción, pueden ser causa de abandono del tratamiento; algunos inconvenientes, por ejemplo del orlistat, pueden reducirse de manera importante si se toman junto con una fibra. **Objetivos:** determinar si los eventos adversos gastrointestinales inducidos por el orlistat se prevén o mitigan con la ingestión concomitante de *Psyllium plantago* y medir la frecuencia de eventos gastrointestinales y el tratamiento conjunto, o no, de *Psyllium plantago* durante 12 meses.

**Material y método:** estudio comparativo de cuatro brazos paralelos, diseño factorial 2 por 2, experimental, longitudinal, prospectivo, abierto, de fase IV. Se estudiaron 120 pacientes de uno y otro sexo, entre 18 y 60 años, con IMC mayor de 27 kg/m<sup>2</sup> tratados, al azar, con orlistat con o sin *Psyllium* durante 12 meses. Las dosis de orlistat fueron: 60 o 120 mg cada 8 h y en quienes recibieron *Psyllium* fue de 6 g disueltos en agua, cada 8 h. Cada mes se cuantificaron los eventos adversos (defecaciones, heces blandas, líquidas o esteatorrea, flatulencia, mancha aceitosa, urgencia e incontinencia fecal).

**Resultados:** agregar *Psyllium* al esquema de tratamiento con orlistat reduce significativamente la media de urgencia fecal (sin *Psyllium* [10.6], con *Psyllium* [3.8]), independientemente de la dosis de orlistat. El *Psyllium* también reduce significativamente las medias de mancha oleosa y heces líquidas, sobre todo con la dosis de 120 mg: mancha oleosa (sin *Psyllium* [49.7], con *Psyllium* [16.5]) y heces líquidas (sin *Psyllium* [33.5], con *Psyllium* [4.5]).

**Conclusiones:** los resultados sugieren que la administración concomitante de *Psyllium plantago* protege a los pacientes de los eventos adversos gastrointestinales: urgencia fecal, mancha oleosa y heces líquidas. El efecto protector de *Psyllium* parece ser predominante para la dosis de 120 mg de orlistat en los casos de mancha fecal y heces líquidas.

**Palabras clave:** orlistat, *Psyllium plantago*, concomitante, prevención, eventos adversos gastrointestinales.

### ABSTRACT

**Background:** Some patients stop treatment with orlistat because of the hassle of gastrointestinal effects, but is now known that adding a fiber can reduce such problems significantly.

**Objectives:** To determine whether the gastrointestinal side effects induced by orlistat may be prevented or mitigated by the concurrent use of *Psyllium plantago* and determine the frequency of gastrointestinal effects inherent in the use of orlistat and management related or not of psyllium for 12 months.

**Design:** Comparative study of 4-arm parallel, factorial design 2 to 2, experimental, along, prospective, open-label Phase IV. 120 Patients of both sexes between 18 and 60 years with BMI > 27 kg/m<sup>2</sup>, randomized treatment with orlistat, with or without psyllium for 12 months. The dosage of orlistat was 60 or 120 mg every 8 hours and who received 6 g psyllium was dissolved in water every 8 h. We quantified each month gastrointestinal side effects inherent in the use of orlistat (number of stools, loose stools, liquid or steatorrhea, flatulence, oily spotting, fecal urgency and incontinence).

**Results:** We found that administration of psyllium significantly reduced the mean fecal urgency (without Psyllium [10.6], with Psyllium [3.8]), regardless of the dose of orlistat. The administration of Psyllium also significantly reduced the average spot oil and liquid feces, predominantly with the dose of 120 mg oil stain (without Psyllium [49.7], with Psyllium [16.5]) and loose stools (without Psyllium [33.5], with Psyllium [4.5]).

**Conclusions:** The results suggest that concomitant administration of *Psyllium plantago* protects patients from gastrointestinal side effects, fecal urgency, oily stains and loose stools. The protective effect of Psyllium appears to be prevalent for the dose of 120 mg in cases of fecal stains and loose stools.

**Key words:** Orlistat, Psyllium, Concomitantly, Prevention, Side Effects

**O**rlistat es un derivado hidrogenado de la lipstatina, un potente inhibidor de la lipasa gástrica y pancreática.<sup>1-6</sup> Puesto que orlistat inhibe la lipasa intestinal puede indicarse para disminuir la absorción de grasas que luego se excretan en las heces.

La toma de orlistat implica, en algunos individuos, efectos secundarios esperados, consecuencia de su mecanismo de acción en la lipasa pancreática, como: flatulencia, diarrea grasa, borborigmos, calambres abdominales, urgencia e incontinencia fecal.<sup>5</sup> Los más problemáticos son la incontinencia fecal, la mancha aceitosa y la flatulencia con salida de excremento.

En el extenso grupo del estudio European Multicentre Orlistat<sup>2</sup> los eventos adversos gastrointestinales fueron una razón común de retiros anticipados en el grupo tratado con orlistat. En otro ensayo con asignación al azar, controlado, de sujetos obesos tratados durante dos años con orlistat (Multicentre American Study) 79% de ellos experimentaron, al menos, un evento gastrointestinal.<sup>4</sup> Los eventos adversos gastrointestinales se incrementaron con las dosis grandes de orlistat<sup>3</sup> y mostraron una tendencia a ser menos frecuentes en el segundo año del ensayo.<sup>2</sup>

En un estudio diseñado por Cavliere H y sus colaboradores se observó que la combinación de *Psyllium muciloide* con orlistat a la dosis de 120 mg tres veces al día, fue un tratamiento auxiliar y seguro que controló los efectos secundarios gastrointestinales de un inhibidor de la lipasa pancreática (orlistat).<sup>1</sup>

*Psyllium* es un gel hidrosoluble formador de fibra, derivado de la cáscara de las semillas de *Psyllium blonde* (*Plantago ovata*, plantain inglés, comúnmente referido como 'ispaghula'). *Psyllium* pertenece a un grupo de fibras solubles con efectos hipocolesterolemiantes.<sup>7-12</sup> La fibra dietaria, como *Psyllium*, puede incrementar el recambio fraccional de ácidos biliares, quizá al incrementar su eliminación fecal. El *Psyllium* ha demostrado absorber grasa intestinal en pacientes obesos y diabéticos.<sup>10</sup>

Puesto que *Psyllium* absorbe la grasa intestinal se planteó la hipótesis de que éste podría disminuir los eventos adversos del orlistat; por esta razón, en este estudio se proponen los siguientes objetivos: determinar si los efectos adversos gastrointestinales inducidos por el orlistat pueden prevenirse o mitigarse con el consumo concomitante de *Psyllium plantago*.

Además, determinar la cantidad de eventos gastrointestinales inherentes al orlistat y la ingestión concomitante, o no, de *Psyllium plantago* en un periodo de 12 meses.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio comparativo de cuatro brazos paralelos, estructurado en un diseño factorial 2 por 2 (dos factores con dos niveles), experimental, longitudinal, prospectivo y abierto de fase IV.

Los pacientes se reclutaron mediante una convocatoria vinculada con una página WEB, ésta contenía una calculadora de IMC y un cuestionario clínico. Los interesados llenaban la solicitud y la enviaban por correo electrónico; se citaban a una preselección, donde se medía: el peso, la talla y el IMC y se enviaban a pruebas de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, perfil lipídico, hemoglobina glucosilada). Los resultados se verificaban con los criterios de inclusión (hemograma y química sanguínea dentro de parámetros normales, glucosa y hemoglobina glucosilada normal o bajo control metabólico; triglicéridos no mayores de 500 mg/dL, colesterol no mayor de 400 mg/dL). Posteriormente, firmaban el consentimiento informado, se les daba una dieta de 1800 cal para hombres y 1600 cal para mujeres. Se entregaba una bitácora para cuantificar los eventos gastrointestinales adversos (defecaciones al día, heces blandas, heces líquidas, flatulencia, mancha aceitosa, urgencia fecal e incontinencia fecal) y se citaban a las dos semanas subsecuentes.

\* Investigador principal

\*\* 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. México 05000 DF. Correo electrónico:

mparadatapia@yahoo.com.mx

Recibido: 26 de enero 2011. Aceptado: mayo 2011.

Este artículo debe citarse como: Camacho-Trujillo R, De Lago Acosta A, Parada Tapia MG, González de la Parra M. Prevención de los efectos secundarios gastrointestinales del orlistat con la prescripción concomitante de *Psyllium Muciloide* (*Plantago*) en población mexicana. Med Int Mex 2011;27(4):333-342.

En la siguiente visita (visita basal o cero) se midieron: el peso, la talla, el IMC, el porcentaje graso por impedancia bioeléctrica y se cuantificaron los eventos gastrointestinales adversos; los pacientes se asignaron al azar a alguno de los cuatro brazos de tratamiento:

- Tratamiento I = orlistat cápsulas de 120 mg, 1 cada 8 horas junto con los alimentos (desayuno, comida y cena) o hasta 1 hora posterior a los mismos + 6 g de *Psyllium plantago* hidrofílico disuelto en 250 mL de agua. La ingestión de la cápsula de orlistat debe realizarse con la solución de *Psyllium plantago* en agua.
- Tratamiento II = orlistat cápsulas de 60 mg, 1 cada 8 horas junto con los alimentos (desayuno, comida y cena) o hasta 1 hora posterior a los mismos + 6 g de *Psyllium plantago* hidrofílico disuelto en 250 mL de agua. La ingestión de la cápsula de orlistat debe realizarse con la solución de *Psyllium plantago* en agua.
- Tratamiento III = orlistat cápsulas de 120 mg, 1 cada 8 horas junto con los alimentos (desayuno, comida y cena) o hasta 1 hora posterior a los mismos; las tomas de orlistat del desayuno y comida eran con solo 250 mL de agua.
- Tratamiento IV = orlistat cápsulas de 60 mg, 1 cada 8 horas con los alimentos (desayuno, comida y cena) o hasta 1 hora posterior a los mismos; las tomas de orlistat del desayuno y comida eran con sólo 250 mL de agua.

Posteriormente, los pacientes fueron citados cada mes durante 12 meses; se revisaban los mismos parámetros para: peso, IMC, porcentaje graso y cuantificación de eventos gastrointestinales por medio de las bitácoras que se entregaban cada mes. En los meses 3, 6, 9 y 12 se midieron, nuevamente, los parámetros de laboratorio y se compararon con los basales. Con la publicación de una alerta de la FDA sobre posibles daños hepáticos derivados del tratamiento con orlistat (Mayo 26, 2010) se decidió, a partir del sexto mes, realizar pruebas de función hepática que se repetían al noveno y décimo segundo meses.

Se determinaron las medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar, máximo y mínimo y rango) para datos demográficos (edad, peso (basal), talla, IMC (basal).

Para la evaluación de la frecuencia (cuentas) de eventos adversos, se aplicó una transformación de la raíz cuadrada, para cumplir los requisitos del ANOVA paramétrico (factorial: 2 factores con 2 niveles). Cuando estos requisitos no se cumplían, se aplicaba el ANOVA no-paramétrico de Kruskal-Wallis.

La asignación de pacientes a los cuatro grupos de tratamiento se hizo mediante el programa nQuery Advisor® versión 6.01, con la técnica de bloques mixtos para 120 pacientes: 30 pacientes por grupo. La lista de aleatorización se generó como parte del protocolo de estudio.

Las bases de datos en Excell® se convirtieron electrónicamente a bases de datos apropiadas para los siguientes programas de análisis estadístico:

STATISTICA® versión 6.0 de StatSoft, Tulsa, Oklahoma, Estados Unidos, usado para el análisis de las variables de eficacia y seguridad primarias.

JMP® versión 7.0 de SAS, Cary, Carolina del Norte, Estados Unidos, usado para el análisis de modelos de efectos mixtos y de proporciones.

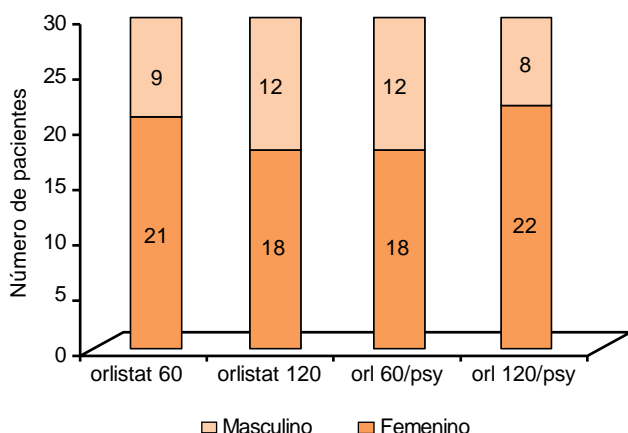
## RESULTADOS

En respuesta a la convocatoria se recibieron alrededor de 1300 solicitudes. Se preseleccionaron 200 y se les dio cita conforme había ingresado su solicitud en el correo electrónico. Quedaron dentro del estudio los primeros 120 que asistieron a las citas programadas y cumplieron con los criterios de inclusión. Los pacientes aceptados se asignaron, al azar, a alguno de los cuatro brazos de tratamiento (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Género de pacientes por tratamiento

Tratamiento	Género		Totales
	Femenino	Masculino	
Orlistat 60 mg	21	9	30
	70.0%	30.0%	
Orlistat 120 mg	18	12	30
	60.0%	40.0%	
Psyllium /orlistat 60 mg	18	12	30
	60.0%	40.0%	
Psyllium /orlistat 120 mg	22	8	30
	73.3%	26.7%	
Global	79	41	120
	65.8%	34.2%	

En el Cuadro 1 y Figura 1 se muestra la distribución por sexo de los pacientes y por tratamiento asignado. Por razones ajenas a la planeación del estudio, predominó el género femenino sin que ello representara un problema decisivo en cuanto a equilibrio entre géneros.



**Figura 1.** Género de los pacientes por tratamiento.

El Cuadro 2 muestra la información estadística (media, cantidad de pacientes, desviación estándar, mínimo y máximo), según el tratamiento asignado de las variables demográficas: edad (años), estatura (m), peso (kg), IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) y grasa (%) de los 120 pacientes. El criterio de inclusión de la edad se cumplió satisfactoriamente de acuerdo con lo establecido en el protocolo: mínimo 19 años, máximo 54 años. El IMC fue mayor de  $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ .

### Deserción de pacientes

Debido a que el periodo de observación fue de 12 meses, era de esperarse que una proporción importante de los pacientes abandonara el estudio. En la Cuadro 3 se desglosa el número de pacientes que desertaron, de acuerdo con su última visita atendida y el tratamiento asignado.

Las medianas de tiempo de deserción por tratamiento, determinadas por el método de Kaplan-Meier, no tuvieron diferencias significativas, de acuerdo con la prueba log-rank ( $p = 0.8317$ ).

En la Figura 2 se muestra la incidencia de eventos adversos gastrointestinales, como proporción de pacientes que al menos reportó un evento adverso durante el periodo de observación del estudio. De acuerdo con la siguiente

clasificación: mancha oleosa (93.3%), flatulencia (92.4%), heces blandas (83.2%), dolor abdominal (79.0%), heces líquidas (74.8%), urgencia fecal (71.4%) e incontinencia fecal (52.1%).

La incidencia de eventos adversos gastrointestinales fue superior a 50%, la menor fue de incontinencia fecal (52.1%) y la mayor de mancha oleosa (93.3%).

En la Cuadro 4 se muestran las medias de los eventos adversos acumulados durante el estudio expresadas en la escala original, según su tratamiento.

En la Figura 2 se grafican los perfiles de medias de eventos adversos acumulados, de acuerdo con la administración de *Psyllium* y se señalan, con una elipse los eventos adversos acumulados para los que *Psyllium* tuvo un efecto principal significativo o participó en interacción con la dosis de orlistat, que resultó significativa: mancha oleosa, urgencia fecal y heces líquidas.

En el Cuadro 5 se exponen las medias de eventos adversos acumulados de la Figura 2.

En la Figura 3 se grafican los perfiles de medias de eventos adversos acumulados, de acuerdo con la dosis de orlistat.

En la Figura 3 se señalan, con una elipse, los eventos adversos acumulados para los que la dosis de orlistat tuvo un efecto principal significativo o participó en una interacción con la administración de *Psyllium*, que resultó significativa: mancha oleosa, heces líquidas y dolor abdominal.

En la Cuadro 6 se presentan las medias de eventos adversos acumulados de la gráfica anterior.

Enseguida se describen los eventos adversos para los que *Psyllium*, la dosis, o su interacción repercutieron en efectos significativos.

En la Figura 4 se muestra la interacción entre la administración de *Psyllium* y la dosis de orlistat, para los eventos acumulados de mancha oleosa.

La interacción entre la administración de *Psyllium* y la dosis de orlistat se debe a que el efecto de la administración del primero depende de la dosis del segundo.

Para la dosis de 120 mg, el efecto de *Psyllium* consiste en reducir significativamente las medias de eventos adversos de mancha oleosa acumulados (49.7 [sin *Psyllium*] vs 16.5 [con *Psyllium*]), sin traslape de bandas de error.

Para la dosis de 60 mg, el efecto de *Psyllium* no es significativo (20.4 [sin *Psyllium*] vs 27.7 [con *Psyllium*])

**Cuadro 2.** Edad, estatura, peso, IMC y grasa (%) por tratamiento

<i>Variable</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Media</i>	<i>n</i>	<i>DE</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Edad (años)	Orlistat 60 mg	33	30	10	19	54
	Orlistat 120 mg	36	30	10	22	54
	Psyllium/orlistat 60 mg	29	30	9	20	54
	Psyllium/orlistat 120 mg	32	30	10	20	54
	Global	32	120	10	19	54
Estatura (m)	Orlistat 60 mg	1.61	30	0.08	1.47	1.85
	Orlistat 120 mg	1.63	30	0.09	1.50	1.78
	Psyllium/orlistat 60 mg	1.64	30	0.11	1.45	1.88
	Psyllium/orlistat 120 mg	1.64	30	0.09	1.53	1.83
	Global	1.63	120	0.09	1.45	1.88
Peso (kg)	Orlistat 60 mg	85.07	30	13.52	58.85	120.05
	Orlistat 120 mg	90.15	30	14.31	66.10	121.80
	Psyllium/orlistat 60 mg	83.82	30	10.24	66.00	108.60
	Psyllium/orlistat 120 mg	94.16	30	17.07	67.75	123.65
	Global	88.30	120	14.43	58.85	123.65
IMC (kg/m2)	Orlistat 60 mg	32.55	30	3.18	27.23	40.65
	Orlistat 120 mg	33.90	30	3.50	28.24	41.65
	Psyllium/orlistat 60 mg	31.00	30	2.06	27.82	37.31
	Psyllium/orlistat 120 mg	34.81	30	4.53	28.20	47.13
	Global	33.07	120	3.68	27.23	47.13
Grasa (%)	Orlistat 60 mg	36.23	29	5.64	22.70	43.30
	Orlistat 120 mg	35.98	27	6.27	22.10	48.20
	Psyllium/orlistat 60 mg	33.34	30	6.22	22.80	44.80
	Psyllium/orlistat 120 mg	37.23	29	5.79	25.40	50.00
	Global	35.67	115	6.08	22.10	50.00

**Cuadro 3.** Análisis Kaplan-Meier de los tiempos de deserción por tratamiento

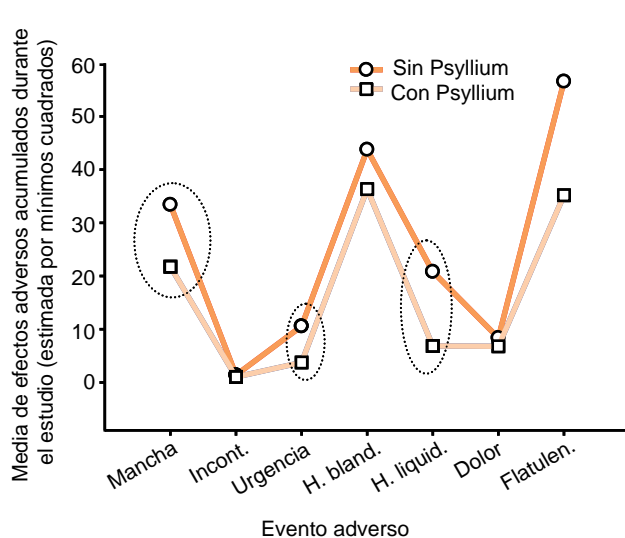
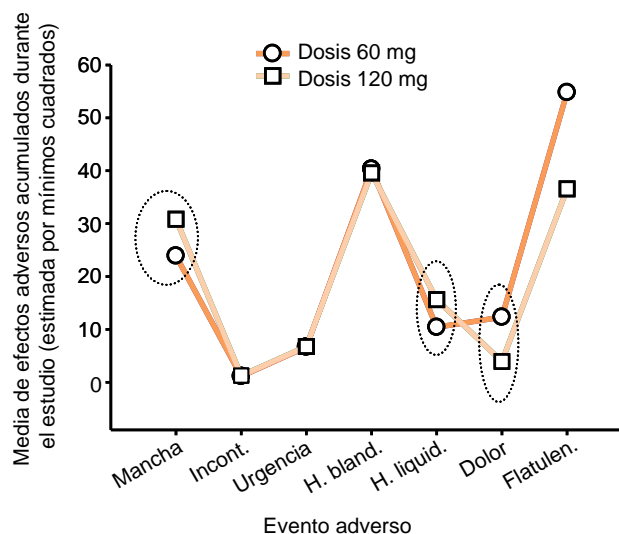
<i>Tratamiento</i>	<i>Mediana de tiempo de deserción (meses)</i>	<i>Deserciones</i>	<i>Pacientes que terminaron el estudio</i>
Orlistat 60 mg	11	16	14
Orlistat 120 mg	9	17	13
Psyllium/orlistat 60 mg	11	15	15
Psyllium/orlistat 120 mg	12	14	16
Global	11	62	58
<b>Prueba</b>	<b>c<sup>2</sup></b>	<b>GL</b>	<b>P</b>
Log-Rank	0.8739	3	0.8317

58 pacientes cumplieron con las 12 visitas y 62 desertaron.

**Cuadro 4.** Medias\* de eventos adversos acumulados durante el estudio, por tratamiento

Tratamientos	Mancha	Incontinencia	Urgencia	Heces blandas	Heces líquidas	Dolor	Flatulencia
Orlistat 60 mg	20.4	1.3	9.3	33.9	11.1	12.9	56.4
Orlistat 120 mg	49.7	1.5	11.9	54.8	33.5	4.8	56.8
Psyllium/orlistat 60 mg	27.7	1.0	4.5	47.3	9.7	11.8	53.3
Psyllium/orlistat 120 mg	16.5	1.0	3.1	26.8	4.5	3.1	20.8

\* Estimadas por mínimos al cuadrado y expresadas en la escala original.

**Figura 2.** Efecto de Psyllium en las medias de efectos adversos acumulados durante el estudio.**Figura 3.** Efecto de la dosis de orlistat en las medias de efectos adversos acumulados durante el estudio.**Cuadro 5.** Efecto de Psyllium: medias de eventos adversos acumulados durante el estudio

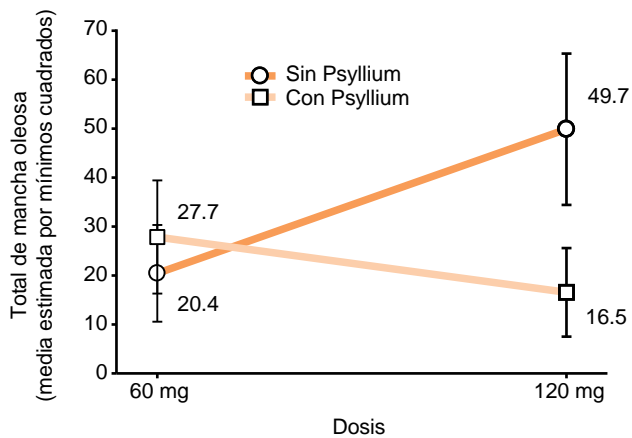
Psyllium	Mancha	Incontinencia	Urgencia	H. blandas	H. líquidas	Dolor	Flatulencia
Sin	33.4	1.4	10.6	43.8	20.8	8.4	56.6
Con	21.7	1.0	3.8	36.3	6.9	6.8	35.2

Medias estimadas por mínimos al cuadrado y expresadas en escala original.

**Cuadro 6.** Efecto de la dosis de orlistat: medias de eventos adversos acumulados durante el estudio

Orlistat	Mancha	Incontinencia	Urgencia	Heces blandas	Heces líquidas	Dolor	Flatulencia
60 mg	23.9	1.1	6.7	40.3	10.4	12.3	54.8
120 mg	30.8	1.3	6.8	39.6	15.6	3.9	36.6

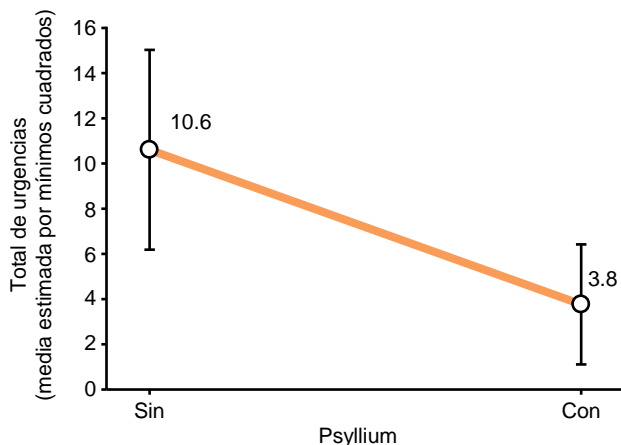
Medias estimadas por mínimos al cuadrado y expresadas en escala original.



**Figura 4.** Eventos de mancha oleosa acumulados durante el estudio: *Psyllium* y dosis de orlistat.

con traslape de bandas de error. Es decir, que el beneficio (reducción de la mancha oleosa) de la administración de *Psyllium* es predominante para la dosis de 120 mg.

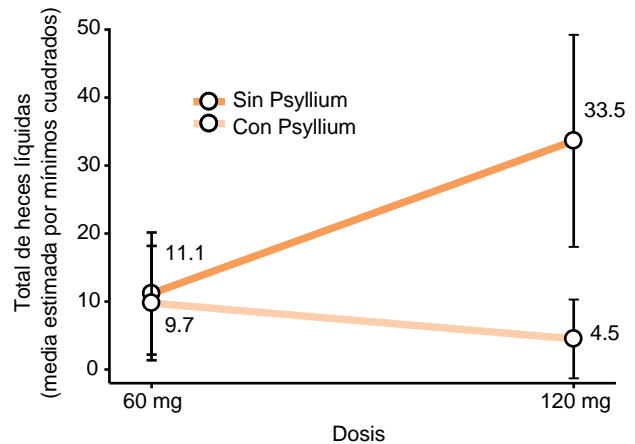
En la Figura 5 se ilustra el efecto principal de la administración de *Psyllium*, para los eventos acumulados de urgencia fecal.



**Figura 5.** Eventos acumulados de urgencia fecal: *Psyllium*.

El principal efecto de la administración de *Psyllium* consiste en reducir la media de eventos de urgencia fecal (10.6 [sin *Psyllium*] vs 3.8 [con *Psyllium*]), independientemente de la dosis de orlistat.

En la Figura 6 se ilustra la interacción entre la administración de *Psyllium* y la dosis de orlistat, para los eventos acumulados de heces líquidas.



**Figura 6.** Eventos acumulados de heces líquidas: *Psyllium* y dosis de orlistat.

La interacción entre la administración de *Psyllium* y la dosis de orlistat se debe a que el efecto de la administración del primero depende de la dosis de orlistat.

Para la dosis 120 mg, el efecto de *Psyllium* consiste en reducir significativamente las medias de eventos de heces líquidas acumulados (33.5 [sin *Psyllium*] vs 4.5 [con *Psyllium*]), sin traslape de bandas de error.

Para la dosis de 60 mg el efecto de *Psyllium* no es significativo (11.1 [sin *Psyllium*] vs 9.7 [con *Psyllium*]) con traslape de bandas de error. Es decir, que el beneficio (reducción de heces líquidas) de la administración de *Psyllium* es predominante para la dosis de 120 mg.

## DISCUSIÓN

En los resultados del estudio de Cavaliere se observa que la administración concomitante de *Psyllium* con orlistat 120 mg tres veces al día es un tratamiento eficaz y seguro para controlar los efectos secundarios gastrointestinales inherentes al orlistat. En ese estudio comparativo, de diseño cruzado con orlistat más *Psyllium* o placebo, el grupo que recibió orlistat más *Psyllium* tuvo una cantidad



de eventos gastrointestinales de  $13.0 \pm 1.8$ , mientras que el grupo de orlistat más placebo mostró  $35.9 \pm 2.7$  ( $p < 0.01$ ); cuando el tratamiento se invirtió entre los grupos, quienes recibieron orlistat y *Psyllium* los resultados fueron  $8.9 \pm 1.5$  y los de orlistat más placebo  $36.1 \pm 3.6$  ( $p < 0.01$ ) lo que les permitió concluir la ventaja de agregar la fibra a orlistat.

En este estudio comparativo de cuatro brazos se observó que, en general, los eventos adversos gastrointestinales son mayores en los grupos tratados con orlistat 120 mg que con 60 mg y que la ventaja de agregarle *Psyllium* sólo es significativa en la dosis de 120 mg, sobre todo en los eventos de mancha oleosa y heces líquidas, aunque también reduce significativamente la urgencia fecal, independientemente de la dosis de orlistat.

Por lo que se refiere al control o reducción de peso y de IMC, en el Cuadro 6 se presentan las medias de reducción porcentual máxima de peso e IMC estimadas por mínimos cuadrados.

**Cuadro 6.** Medias e IC 95% de la reducción porcentual máxima (peso e IMC) alcanzada al finalizar el estudio

Tratamiento	Media*	IC 95%	
Orlistat 60 mg	9.16	7.57	10.75
Orlistat 120 mg	9.92	8.33	11.51
Psyllium/orlistat 60 mg	9.96	8.36	11.55
Psyllium/orlistat 120 mg	9.58	7.93	11.23

\*Media estimada por mínimos cuadrados

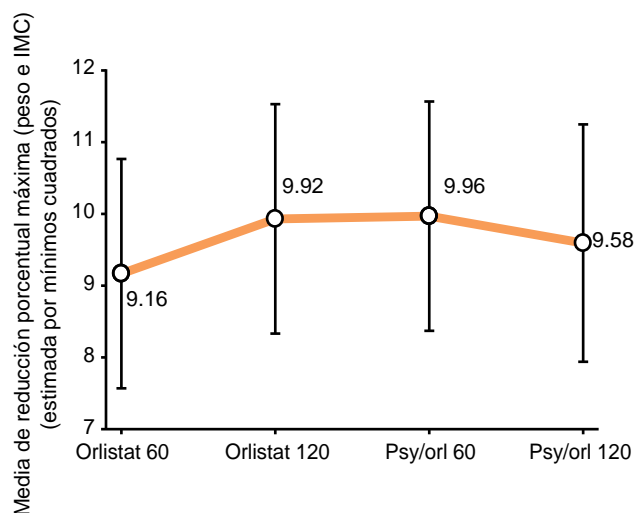
En la Figura 7 se observa que las bandas de variación, correspondientes a sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%), se traslapan.

En la Cuadro 7 se presentan los resultados del análisis de varianza del modelo factorial completo para evaluar los efectos de la dosis de orlistat y de la administración de *Psyllium*.

Estos resultados indican que no hay efectos significativos de la dosis de orlistat, ni de la administración de *Psyllium* (con y sin).

En la Figura 8 se ilustra el efecto de *Psyllium* en la reducción máxima porcentual de peso e IMC.

Las bandas de variación para los dos niveles de administración de *Psyllium* (con y sin) se traslapan, lo que indica ausencia de diferencia significativa.



**Figura 7.** Medias de reducción máxima porcentual (peso e IMC) por tratamiento.

En el Cuadro 8 se presentan las medias e IC 95% correspondientes a la figura anterior, así como la diferencia entre las mismas.

La diferencia ( $\Delta$ ) de 0.23% no es significativa porque el IC 95% (-1.38%, 1.84%) incluye el valor de cero (diferencia nula).

En la Figura 9 se ilustra el efecto de la dosis de orlistat en la reducción máxima porcentual de peso e IMC.

Las bandas de variación para las dos dosis de orlistat (60 y 120 mg) se traslapan, lo que indica la ausencia de diferencia significativa.

En el Cuadro 9 se presentan las medias e IC 95% correspondientes a la Figura 8, y la diferencia entre ambas.

La diferencia de 0.19% no es significativa porque el intervalo de confianza (-1.41%, 1.80%) incluye el valor de cero.

### Análisis de laboratorio

Hubo reducciones significativas en los niveles promedio de las siguientes pruebas de laboratorio, con respecto a los basales.

Las reducciones resultaron ser independientes de la administración de *Psyllium* o de la dosis de orlistat, excepto para la enzima LDH, en donde se observó mayor reducción en sus concentraciones con la dosis de orlistat de 60 mg que con la dosis de 120 mg.

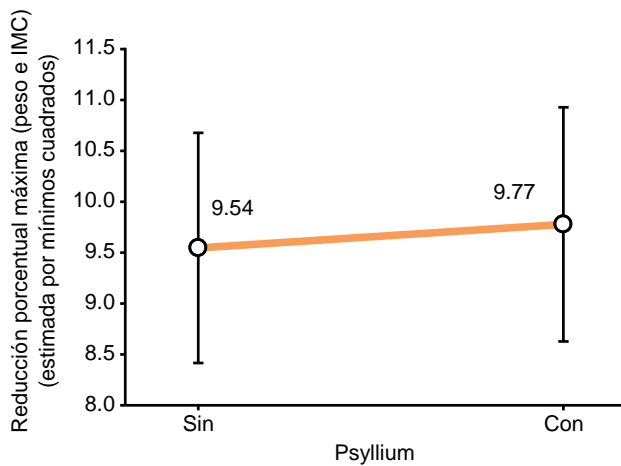
No hubo cambios significativos en las medias de las siguientes pruebas de laboratorio con respecto a las basales:



**Cuadro 7.** Análisis de varianza del modelo factorial de la reducción porcentual máxima (peso e IMC)

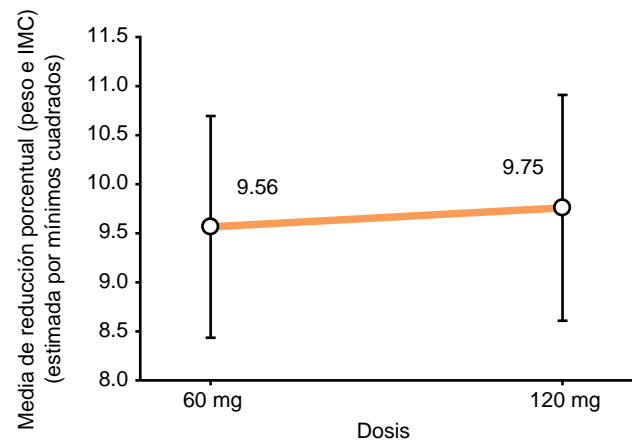
Efectos	GL	SC	MC	F	p
Psyllium	1	1.57	1.57	0.081	0.7765
Dosis	1	1.10	1.10	0.057	0.8121
Psyllium*dosis	1	9.49	9.49	0.489	0.4858
Residual	114	2211.43	19.40		
Total	117	2223.79	.	.	

GL = grados de libertad. SC = suma de cuadrados. MC = media de cuadrados, F = cociente F.  
p = valor de probabilidad

**Figura 8.** Efecto de *Psyllium* en la reducción porcentual máxima (peso e IMC).**Cuadro 8.** Medias e IC 95% para el efecto de *Psyllium* en la reducción porcentual máxima (peso e IMC)

<i>Psyllium</i>	Media*	IC 95%	
Sin	9.54	8.41	10.67
Con	9.77	8.62	10.92
Δ (valor absoluto)	0.23	-1.38	1.84

\*Media estimada por mínimos cuadrados

**Figura 9.** Efecto de la dosis de orlistat en la reducción porcentual máxima (peso e IMC).**Cuadro 9.** Medias e IC 95% para el efecto de la dosis de orlistat en la reducción porcentual máxima (peso e IMC)

Dosis de orlistat	Media*	IC 95%	
60 mg	9.56	8.43	10.68
120 mg	9.75	8.61	10.90
Δ (valor absoluto)	0.19	-1.41	1.80

\*Media estimada por mínimos cuadrados

hemoglobina glucosilada, HDL, hematócrito, transaminasas (TGO y TGP) y bilirrubina (total, indirecta y directa).

## CONCLUSIONES

La incidencia global de eventos adversos gastrointestinales (proporción de pacientes que al menos reportó un evento)

fue: mancha oleosa (93.3%), flatulencia (92.4%), heces blandas (83.2%), dolor abdominal (79.0%), heces líquidas (74.8%), urgencia fecal (71.4%) e incontinencia fecal (52.1%). El *Psyllium plantago* reduce significativamente la media de eventos adversos acumulados de urgencia fecal, con independencia de la dosis de orlistat. El *Psyllium plantago* disminuye de manera muy significativa

Prueba de laboratorio	Valor basal promedio	Diferencia de medias	IC 95% para Diferencia de medias		% de reducción promedio
Triglicéridos	163.3	28.3	10.9	45.7	17.3
LDH*	327.3	37.7	22.6	52.7	11.5
No-HDL	146.7	16.1	10.1	22.1	11.0
Factor aterogénico	4.6	0.5	0.3	0.6	10.9
LDL	113.9	9.8	3.9	15.6	8.6
Glucosa	95.5	7.2	4.6	9.8	7.5
Colesterol	188.2	13.6	7.0	20.2	7.2
Eritrocitos	5.04	0.13	0.06	0.21	2.6
Hemoglobina	15.1	0.3	0.1	0.5	2.0

\*El valor a los seis meses de tratamiento se consideró el basal

las medias de eventos de mancha oleosa y heces líquidas, sobre todo con la dosis de 120 mg.

Por lo que se refiere al control y reducción de peso, independientemente de la dosis de orlistat (60 o 120 mg) o de la administración de *Psyllium plantago*, se observa una tendencia global significativa de reducción de peso e IMC de los pacientes.

No hay diferencia significativa entre la pérdida de peso, el IMC y la dosis de 60 mg y 120 mg de orlistat.

La reducción porcentual global máxima de peso e IMC fue independiente de la administración de *Psyllium plantago* y de la dosis de orlistat, ninguno de estos factores tuvo efectos significativos. En general, en las pruebas de laboratorio no se registraron efectos significativos debidos a la administración de *Psyllium plantago* o a la dosis de orlistat, excepto para la enzima LDH, en donde se observó mayor reducción de sus concentraciones con la dosis de orlistat de 60 mg que con la dosis de 120 mg.

## REFERENCIAS

1. Cavaliere H, Floriano I y Medeiros-Neto G. Los efectos secundarios gastrointestinales de orlistat podrían prevenirse con la prescripción concomitante de fibras naturales. *Int J Obesity* 2001;25:1095-1099.
2. James WPT, Avenell A, Broom J, Whitehead J. A one year trial to assess the value of orlistat in the management of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21(Suppl 3): 524-S30.
3. Sjöström L, Rissanem A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HPF, Krempf M. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352: 167-173.
4. Drent ML, Larsson I, William-Olsson T, Quaade F, Czubyko F, von Bergmann K, Strobel W, Sjöström L, van der Veen EA. Orlistat, a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity: a multiple dose study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 221- 226.
5. Davidson MH, Hauptman JB, Digirolamo M, Focyt JP, Halsted CH, Heber D, Heimbürger DC, Lucas CP, Robbins DC, Chung J, Heymsfield SB. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. *JAMA* 1999; 281: 235-241.
6. Bray GA, Greenway FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr Rev* 1999; 20:805-875.
7. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segall KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000; 9: 160-167.
8. Everson GT, Daggy BP, McKimley C, Story JA. Effects of psyllium hydrophillic mucilloid on LDL-cholesterol and bile acid synthesis in hypercholesterolemic men. *J Lipid Res* 1992; 33: 1183-1192.
9. Levin EG, Miller VT, Muesing RA, Stoy DB, Balm tK, LaRosa JC. Comparison of psyllium hydrophillic mucilloid and cellulose as adjuncts to a prudent diet in the treatment of mild to moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1822-1827.
10. Bell LP, Hectorme K, Reynolds H, Balm TK, Hunninghake DB. Cholesterol-lowering effects of psyllium hydrophillic mucilloid. *JAMA* 1989; 261: 3419-3423.
11. Vahouny GV, Krutchevsky M (eds). *Dietary fiber: basic and clinical aspects*. Plenum Press: New York; 1986. pp 181-209.
12. Kesaniemi YA, Tarpila S, Miettinen L. Low vs. high dietary fiber and serum, biliary and fecal lipids in middle-aged men. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 1007-1012.