

# ORLISTAT EN SUJETOS MEXICANOS. ENSAYO CLÍNICO COMPARATIVO DE EFECTIVIDAD TERAPÉUTICA.

Merced Velázquez-Quintana<sup>1</sup>, Luz Helena Sanín-Aguirre<sup>2</sup>, José Alejandro Ávila-Campos<sup>3</sup>, Carla Verónica Díaz-López<sup>4</sup> y Salvador Jesús López-Alonzo<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación en Salud de Chihuahua, SC., (Chihuahua, Chih, México), <sup>2</sup> Facultad de Enfermería y Nutriología, Universidad Autónoma de Chihuahua. (Chihuahua, Chih, México), <sup>3</sup>Hospital General Regional # 1 del IMSS, (Chihuahua, Chih, México), <sup>4</sup>Unidad de Investigación en Salud de Chihuahua, SC., (Chihuahua, Chih, México), <sup>5</sup>Facultad de Educación Física y Ciencias del Deporte, Universidad Autónoma de Chihuahua. (Chihuahua, Chih, México)

E-mail: [luzhcanada@yahoo.ca](mailto:luzhcanada@yahoo.ca)



## Introducción

Orlistat es un inhibidor no sistémico de las lipasas gastrointestinales, las cuales son necesarias para desdoblar la grasa ingerida. Este derivado sintético de lipstatin, producto natural obtenido de *Streptomyces toxytricin*, ejerce su acción a nivel del lumen del estómago e intestino delgado. Funciona inhibiendo la hidrólisis de triglicéridos y la absorción de grasa de los alimentos, los cuales

son excretados en las heces (1).

Hace más de diez años se aprobó el Orlistat como tratamiento para la obesidad exógena, a dosis de 120 mg antes de cada comida. Sin embargo, esta dosis condiciona reacciones adversas gastrointestinales en 99% de los casos, lo cual obligó a considerar el desarrollo y uso de dosis menores (2). Bajo ese contexto, la FDA aprobó en el 2007 el uso de Orlistat 60mg, como un producto sin prescripción indicado en la reducción de peso en sujetos mayores de 18 años, acompañado de una dieta baja en grasas.

En México no se había desarrollado la presentación de 60 mg, ni realizado estudios clínicos que permitiesen evaluar su eficacia terapéutica. Por ello, el objetivo de este proyecto fue determinar si en sujetos mexicanos con sobrepeso u obesidad la dosis de 60mg antes de cada comida conserva la efectividad terapéutica (disminución de peso) y reduce la severidad de las reacciones adversas gastrointestinales. En forma secundaria, se analiza su impacto en medidas antropométricas y en estudios de laboratorio.

## Material y Métodos

El estudio se diseñó y desarrolló en una unidad de investigación clínica. El protocolo fue revisado y aprobado por las autoridades mexicanas de salud y por un Comité de Ética, mismo que garantizó la seguridad de los participantes. El tamaño de muestra se determinó con el programa Stata versión 8.2, con el cual resultó que para obtener un poder del 80%, una confianza del 95%, una proporción 1:1 entre los grupos, buscando una diferencia de 3.5 a 2 Kg de pérdida de peso entre los grupos, se deberían integrar dos grupos conformados por 21 sujetos cada uno. Considerando hasta un 40% de pérdidas, se integraron dos grupos de 30 sujetos.

El estudio se realizó en personas mexicanas invitadas a través de anuncios en la radio. Los criterios de ingreso fueron la firma del consentimiento informado, nacionalidad mexicana por nacimiento y residencia, sobrepeso determinado por un índice de masa corporal (IMC) mayor a 25 kg/m<sup>2</sup> y edad mayor de 18 años. Se excluyeron aquellas cursaran con embarazo o lactancia, síndrome de malabsorción o enfermedades sistémicas. El ensayo clínico, con diseño experimental, longitudinal, prospectivo, doble ciego y comparativo, incluyó un periodo de

selección de 7 días y otro de tratamiento de 90 días, con asignación aleatoria de los sujetos para cada grupo de dosis. Se utilizaron cápsulas de orlistat de 60 y 120 mg para uso por vía oral a dosis de 1 cápsula antes de cada comida. Ambas dosis tuvieron apariencia similar y fueron proporcionadas por el laboratorio Landsteiner Scientific, SA de CV.

La información se obtuvo directamente de los sujetos, de su medición antropométrica y de estudios paraclínicos. Las mediciones fueron realizadas por un profesional entrenado, utilizando plicómetro, cinta métrica, báscula de pedestal, banco para antropometría y estadímetro. Se midieron los pliegues de tríceps, subescapular, bíceps, cresta iliaca, supraespinal, abdominal y de muslo frontal, así como las circunferencias de brazo relajado, brazo flexionado, cintura mínima, umbilical, cadera, muslo, pantorrilla media y de pantorrilla. El porcentaje de grasa corporal fue establecido mediante las ecuaciones de Jackson y Weltman. La primera fue de utilidad para aquellos sujetos a quienes se realizó plicometría; la segunda se basa exclusivamente en la medición de circunferencias, por lo que sirve para grados mayores de obesidad.

Los estudios de laboratorio incluyeron biometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos y examen general de orina, mismos que se evaluaron al inicio y en cada visita hasta el final del estudio. Como variable dependiente se consideró la pérdida de peso entre el inicio y la visita final para cada grupo. La diferencia de medias en la pérdida de peso intra-grupo se analizó mediante prueba de t pareada; la diferencia de medias entre ambos grupos se analizó mediante prueba de t independiente. Las reacciones adversas fueron auto reportadas y calificadas de 0 a 5 según el grado de severidad. Esta cifra se codificó como Ausente (0), Leve (de 1 a 3) y Moderada (4 y 5). Se analizó el grado de severidad y su proporción en cada grupo.

## Resultados

Ingresaron 78 sujetos, 70 de los cuales cumplieron los criterios de selección y se distribuyeron en forma aleatoria para recibir tratamiento. Se integraron dos grupos de 35 personas cada uno. Al grupo A correspondió la dosis de 120 mg de orlistat antes de cada comida, mientras que el grupo B tomó 60 mg antes de cada comida. La Tabla 1 describe las características de ambos grupos. No se aprecian diferencias significativas en edad, proporción de sexo ni media de IMC. En el Grupo A, 37% de los sujetos tenían sobrepeso, mientras que el 63% restante tenía obesidad (IMC mayor a 30.0). En el Grupo B, 80% de los sujetos tenían obesidad. No hubo diferencia significativa en la composición de los grupos en cuanto a la proporción de obesidad ( $p > .05$ ). En el Grupo A, 22 sujetos terminaron el estudio, mientras que en el Grupo B terminaron 20 sujetos. La Tabla 2 muestra todas las causas de salida de la investigación.

**Tabla 1. Caracterización de los Grupos**

	Grupo A	Grupo B
Hombres (n, %)	3 (8%)	3 (8%)
Mujeres (n, %)	32 (92%)	32 (92%)
Edad <sup>1</sup> ( $\bar{X} \pm s$ )	35.4 ( $\pm 2.66$ ) <sup>3</sup>	39.1 ( $\pm 0.53$ ) <sup>3</sup>
Talla <sup>2</sup> ( $\bar{X} \pm s$ )	1.6 ( $\pm 0.23$ ) <sup>3</sup>	1.6 ( $\pm 0.03$ ) <sup>3</sup>
IMC ( $\bar{X} \pm s$ )	32.6 ( $\pm 4.7$ ) <sup>3</sup>	34.6 ( $\pm 4.9$ ) <sup>3</sup>

<sup>1</sup> En años, <sup>2</sup> En metros, <sup>3</sup> La diferencia entre ambos grupos no fue significativa ( $p > .05$ )

**Tabla 2. Causas de salida del estudio**

	Grupo A		Grupo B	
	Sujetos	%	Sujetos	%

Terminación	22	62.8	20	57.1
Eventos adversos gastrointestinales	2	5.9	0	0
Falta de apego	5	14.2	10	28.5
Pérdida de seguimiento	6	17.1	3	8.6
Otras causas	0	0	2	5.8

La tasa de adherencia al tratamiento se midió como el porcentaje de medicamento consumido respecto al programado. El número de personas que lograron una adherencia mayor al 80% fue similar en ambos grupos (65% vs 63%,  $p > .05$ ). También el número de sujetos que reportaron cambios en su alimentación condicionados por la ingesta de orlistat fue equivalente (37% vs 38%,  $p > .05$ ). La reducción del peso, del IMC y la composición de grasa corporal fueron estadísticamente significativas al interior de los grupos, pero sin diferencia entre ellos (ver Tabla 3). Estos resultados no se modificaron al analizar por género, grado de obesidad o grupos de edad. Así mismo, todos los parámetros antropométricos disminuyeron en forma estadísticamente significativa al interior de los grupos (ver Tabla 4).

**Tabla 3. Cambios corporales**

	Grupo A (n=22)			Grupo B (n=20)			p <sup>3</sup>
	Ā Inicial	d	p	Ā Inicial	d	p	
Peso <sup>1</sup>	90.8	-1.5	0.0001	86.8	-2.1	0.005	0.36
IMC	34.8	0.53	0.0002	33.1	0.86	0.010	0.25
Jackson <sup>2</sup>	48.2	-7.4	0.0000	45.8	-7.6	0.000	0.85
Weltman <sup>2</sup>	45.9	-0.53	0.0010	45.3	-0.63	0.005	0.70

<sup>1</sup> En kilogramos, <sup>2</sup> Fórmulas para determinar el porcentaje de grasa corpora, d Media de las diferencias, <sup>3</sup>Significancia entre ambos grupos, obtenida mediante t pareada

**Tabla 4. Cambios corporales**

	Grupo A			Grupo B			p <sup>2</sup>
	Ā Inicial	d	p <sup>1</sup>	Ā Inicial	d	p <sup>1</sup>	
Pliegues <sup>3</sup>							
Tríceps	35.1 (7.2)	9.5 (5.0)	<0.01	36.9 (9.9)	9.3 (3.5)	<0.01	0.89
Subescapular	46.9 (10.9)	11.8 (7.8)	<0.01	48.5 (11.5)	14.5 (9.4)	<0.01	0.40
Bíceps	21.4 (8.4)	6.0 (6.6)	<0.01	26.1 (11.4)	6.7 (4.6)	<0.01	0.76
Cresta iliaca	36.1 (6.0)	12.5 (5.6)	<0.01	37.7 (6.7)	11.8 (4.9)	<0.01	0.74
Supraespinal	42.9 (13.6)	13.1 (7.0)	<0.01	47.2 (11.5)	10.4 (6.9)	<0.01	0.35
Abdominal	53.1 (11.2)	13.2 (7.7)	<0.01	59.6 (9.7)	13.8 (7.8)	<0.01	0.85

Muslo frontal	64.1 (13.4)	14.4 (7.3)	<0.01	68.2 (10.8)	16.2 (6.5)	<0.01	0.53
Pantorrilla medial	32.3 (8.8)	6.1 (4.7)	<0.01	36.2 (11.4)	5.6 (6.7)	0.02	0.21
Circunferencias <sup>4</sup>							
Brazo relajado	36.1 (3.5)	0.75 (1.0)	<0.01	37.9 (3.9)	0.47 (1.1)	0.09	0.41
Brazo flexionado	35.6 (3.4)	0.67 (0.95)	<0.01	37.4 (3.5)	0.82 (1.9)	0.07	0.76
Cintura mínima	99.3 (11.9)	3.6 (3.0)	<0.01	103.8 (12.0)	3.4 (2.7)	<0.01	0.68
Umbilical	105.6 (11.0)	3.1 (5.1)	0.01	112.2 (13.8)	3.8 (3.2)	0.01	0.60
Cadera	110.3 (21.4)	8.4 (5.7)	<0.01	106.7 (34.7)	1.6 (0.8)	0.04	0.25

d Media de las diferencias, <sup>1</sup> Significancia intra grupo, obtenida mediante t pareada, <sup>2</sup> Significancia inter- grupo, obtenida mediante t independiente, <sup>3</sup> En mm, <sup>4</sup> En cm

La mayoría de los eventos adversos gastrointestinales fueron de intensidad leve en ambos grupos, pero en 2 sujetos del Grupo A éstos condicionaron abandono del tratamiento. No se presentaron eventos adversos serios durante el estudio (ver Tabla 5). Finalmente, los resultados de laboratorio no mostraron cambios significativos a lo largo del estudio en ninguno de los grupos. Sin embargo, se presentaron dos casos de elevación transitoria de enzimas hepáticas en el grupo de 120 mg.

**Tabla 5. Eventos Adversos Gastrointestinales**

	Grupo A		Grupo B	
	Leve (n,%)	Moderado (n,%)	Leve (n,%)	Moderado (n,%)
Dolor abdominal	35 (25%)	2 (1%)	41 (30%)	3 (2%)
Flatulencia	85 (62%)	22 (16%)	85 (63%)	22 (16%)
Manchas de grasa en la ropa	48 (35%)	10 (7%)	60 (44%)	7 (5%)
Secreción anal	41 (30%)	6 (4%)	43 (32%)	5 (4%)
Urgencia para defecar	60 (44%)	21 (15%)	68 (50%)	19 (14%)
Incontinencia fecal	20 (15%)	1 (1%)	18 (13%)	0 (0%)
Excremento con grasa	49 (36%)	78 (57%)	54 (40%)	75 (55%)
Excremento blando	57 (42%)	64 (47%)	55 (41%)	68 (50%)
Excremento líquido	34 (25%)	7 (5%)	39 (29%)	8 (6%)
Aumento del número de evacuaciones	63 (46%)	40 (29%)	55 (41%)	45 (33%)

## **Discusión**

Este estudio concluye que en sujetos mexicanos con sobrepeso u obesidad y en situación cotidiana (3), el Orlistat a dosis de 60 mg antes de cada comida tiene el mismo efecto terapéutico para disminución de peso que la dosis de 120 mg antes de cada comida. Los pacientes con sobrepeso u obesidad frecuentemente ven el uso de medicamentos como la única solución a su problema, por lo que ponen resistencia a modificar su estilo de vida. Esto deriva en la búsqueda de remedios milagrosos para conseguir una pérdida de peso rápida e intensa. Por su parte, el sobrepeso y la obesidad influyen en los hábitos de alimentación, relaciones sociales y actividad física. Esta es la razón de que ningún fármaco es la solución única a este problema.

Desde hace 10 años el Orlistat 120 mg se ha utilizado como coadyuvante en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad, condicionando siempre efectos gastrointestinales relacionados a la inhibición de la lipasa gástrica e intestinal. Por este motivo, se desarrolló la dosis de 60 mg, orientada a conservar la eficacia terapéutica y reducir la severidad de los efectos en el tubo digestivo. El presente trabajo se diseñó para evaluar la utilidad del tratamiento farmacológico sin modificar otras variables relevantes, como la actividad física y la ingesta de alimentos (4). A pesar de ello, encontramos que el mismo porcentaje de sujetos en cada grupo tuvo que modificar su alimentación debido a los efectos secundarios del Orlistat, relacionados directamente con el consumo de grasas. Aunque en este estudio no hubo diferencia significativa en la frecuencia de eventos adversos entre ambos grupos, debemos destacar que la dosis de 120 mg antes de cada comida condicionó dos casos de abandono al tratamiento y otros dos de elevación transitoria de las enzimas hepáticas, detectados en la evaluación final de laboratorio. Este dato coincide con resultados de estudios previos (5).

Por otra parte, está demostrado que en personas obesas la más mínima reducción de peso confiere diferentes beneficios a la salud, ya que ayuda a mejorar el perfil de riesgo cardiovascular y a disminuir la incidencia de diabetes tipo II (6). Por ello encontramos benéfica la reducción del 2% de peso sucedida a corto plazo en nuestro estudio. Aunque en otros estudios los sujetos que utilizaron Orlistat durante un año mostraron reducción significativa en mediciones lipídicas (7), presión arterial y glucosa (8), nosotros no encontramos diferencia significativa en estos parámetros. Consideramos que esto es debido al corto tiempo de seguimiento.

Nuestros resultados plantean la necesidad de llevar a cabo estudios con un mayor tamaño de muestra y seguimiento a más largo plazo, con el fin de corroborar si la eficacia se mantiene por periodos prolongados y evaluar también la evolución, presencia y severidad de los eventos adversos y los cambios bioquímicos. Finalmente, se destaca la necesidad de utilizar orlistat en conjunto con cambios alimenticios y actividad física.

### **Agradecimientos**

El costo total de esta investigación fue cubierto por el laboratorio farmacéutico Landsteiner Scientific.

### **Resumen**

El objetivo fue determinar si en sujetos mexicanos con sobrepeso u obesidad el orlistat a dosis de 60mg versus orlistat 120 mg vía oral, conserva la misma eficacia terapéutica y los eventos adversos gastrointestinales esperados son mejor tolerados. Ensayo clínico longitudinal, prospectivo, doble ciego y comparativo, con un periodo de selección de 7 días y otro de tratamiento de 90 días, con asignación aleatoria de los sujetos. La reducción del peso, índice de masa corporal, composición de grasa corporal y parámetros antropométricos fueron estadísticamente significativas al interior de los grupos, pero sin diferencia entre ellos (2.1 vs 1.5 Kg). La mayoría de los eventos adversos gastrointestinales fueron de intensidad leve en ambos grupos. En sujetos mexicanos con sobrepeso u obesidad, el Orlistat a dosis de 60 mg antes de cada comida tiene el mismo efecto en la reducción de peso que la dosis de 120 mg antes de cada comida. Se recomienda su uso en conjunto con la modificación alimenticia y de actividad física.

*Palabras clave: Orlistat, sobrepeso, obesidad*

### **Abstract**

The aim was to determine if in Mexican, overweight or obese subjects, the Orlistat dosed at 60 mg versus Orlistat dosed at 120 mg, both oral, keeps the same therapeutic efficacy and if the gastrointestinal adverse events may be tolerated easier. Longitudinal, prospective, double blind and comparative clinical trial, with a 7 days screening period and a 90 days treatment period with random allocation of subjects. The weight loss, body mass index, body fat composition and anthropometric parameters were statistically significant inside the groups, but without difference between them (2.1 versus 1.5 kg). Most of the gastrointestinal adverse events were mild in intensity

at both groups. In Mexican, overweight or obese subjects, the Orlistat dosed at 60 mg before each meal demonstrates the same effect at weight reduction than the 120 mg dose before each meal. It is recommended to use it in conjunction with dietary modification and physical activity.

*Keywords Orlistat, overweight, obesity*

### **Referencias**

1. Drew BS, AF Dixon and JB Dixon 2007. Obesity management: update on orlistat. Vasc Health Risk Manag. Vol. 3 No. 6: 817-821.
2. Filippatos TD, CS Derdemezis, IF Gazi, ES Nakou, DP Mikhailidis and MS Elisaf 2008. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. Drug Saf. Vol 31 No. 1: 53-65
3. Conde JL 2002. Eficacia y efectividad: una distinción útil para la práctica y la investigación clínicas. Nefrología. Vol. 22 No. 3: 219-222.
4. Hauptman J, C Lucas, MN Boldrin, H Collins and Segal K 2000. Orlistat in the long-term treatment of obesity in the primary care setting. Arch. Fam. Med. Vol. 9 No. 2: 160-167.
5. Anderson JW 2007. Orlistat for the management of overweight individuals and obesity: a review of potential for the 60-mg, over-the-counter dosage. Expert Opin Pharmacother. Vol. 8 No. 11: 1733-1742
6. Goldstein DJ 1992. Beneficial health effects of modest weight loss. Int J Obes Relat Metab Disord. Vol.16 No. 6: 397-415.
7. Rössner S, L Sjöström, R Noack, AE Meinders and G Nosedá 2000. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factor after 2 years treatment with Orlistat for obesity. Obesity Research. Vol. 8 No. 1: 49-61.
8. Hauptman J, *et al, Op cit*