

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y
NUTRICION SALVADOR ZUBIRÁN**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE ORLISTAT EN
EL TRATAMIENTO DE LA
QUILOMICRONEMIA.
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN EN EL PERIODO DE 2000-2003.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
E N D O C R I N O L O G I A
DR. JORGE DANIEL NOVOA ALVAREZ.**

ASESOR

DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS

MEXICO D.F.

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Luis Federico Uscanga Dominguez
Director de Enseñanza
INCMNSZ

Dr. Francisco Javier Gómez Pérez.
Jefe Departamento de Endocrinología
Y Metabolismo. INCMNSZ

Carlos Alberto Aguilar Salinas
Subjefe de Departamento Endocrinología
Y Metabolismo. INCMNSZ

**Agradecimiento a las siguientes personas que
Participaron en la realización de este trabajo:**

Dr. Carlos A. Aguilar Salinas.

Dra. Erika Ramírez.

Agradecimiento especial a mi esposa Sandra Isabel Silva Villalobos y a mis hijas Diana Beatriz Novoa Silva e Isabella Novoa Silva por todo su amor y apoyo.

**A mis Padres Rodolfo Daniel Novoa Ángeles y Olga Rosa Álvarez Pavón.
A mis hermanos Rodolfo, Ana Rosa, Jessica y Lesly.**

Tabla de contenidos

Introducción

Materiales y Métodos

Resultados

Discusión

Conclusiones

Anexo

Tablas

Bibliografía

Introducción

La quilomicronemia es un síndrome caracterizado por elevaciones extremas de triglicéridos en el plasma, debido a acumulación de quilomicrones originados de las lipoproteínas intestinales (1). Generalmente estos casos se caracterizan por valores de triglicéridos iguales ó mayores de 500mg/dl. Una capa cremosa es observada en la parte superior del tubo después de separar el plasma. Es usualmente asintomática, sin embargo, puede ser causa de fatiga crónica, neuropatía periférica, disnea, xantomas eruptivos y dolor abdominal. Su principal complicación es la pancreatitis recurrente.

Esta anomalía es debida principalmente a hiperlipidemias primarias. Entre las más comunes se encuentran la hipertrigliceridemia familiar, la hiperlipidemia familiar combinada, y la disbetalipoproteinemia (2). Otras causas más raras son la deficiencia de lipasa lipoproteína, la deficiencia de Apo CII. Entre las causas secundarias se pueden mencionar la insuficiencia renal, consumo excesivo de alcohol y cetoacidosis diabética, sin embargo el papel de las etiologías secundarias es agravar la hiperlipidemia primaria que por sí solas generalmente son incapaces de producir elevaciones de triglicéridos a valores mayores de 500mg/dl, por lo cual la presencia de una causa secundaria debe siempre ser considerada como parte del estudio de esta entidad clínica.

En México, la prevalencia de la quilomicronemia es mayor que en los Estados Unidos de América y en los países Europeos (3). Esto se debe en gran parte a la alta prevalencia del síndrome de resistencia a la insulina, diabetes mellitus y la hipertrigliceridemia familiar. El mismo fenómeno ha sido observado en países Asiáticos y de América latina. En México, la prevalencia de quilomicronemia es de 0.1% entre los adultos de 20-60 años (4).

La fisiopatología del desorden se clasifica en tres diferentes grupos.

- 1- Disminución de la eliminación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ó sus remanentes: La causa más común es una reducción de la actividad o la masa de la lipasa

lipoproteína. Decrementos de la actividad ocurren en la diabetes mellitus, la uremia, por ciertos medicamentos y en la obesidad (5).

- 2- Acumulación de VLDL debido a sobreproducción de VLDL ó una composición anormal de las VLDL: Los quilomicrones y las VLDL utilizan la misma vía metabólica y receptores. Cuando grandes cantidades de VLDL se acumulan en el plasma, el metabolismo de quilomicrones es también afectado. Un ejemplo es la hipertrigliceridemia familiar en la cual la acumulación de VLDL es explicado por una composición anormal de la partícula. Las VLDL enriquecidas con triglicéridos son pobre sustrato para la acción de la lipasa lipoproteína y tiene mayor afinidad por su receptor. La acumulación de estas partículas anormales interfiere con el metabolismo de quilomicrones probablemente por saturación de los sitios de unión de la lipasa lipoproteína a su receptor (6).
- 3- Sobreproducción de quilomicrones. Este defecto ha sido descrito solo en animales (7) sin embargo es sabido que la producción de quilomicrones esta mayormente determinado por la dieta, en efecto la producción de los mismos puede disminuirse restringiendo la grasa en la dieta.

El tratamiento de la quilomicronemia es usualmente insatisfactorio. La combinación de dieta y fibratos es lo comúnmente prescrito. Sin embargo, el poco cumplimiento de conduce a pancreatitis recurrente (8). Un porcentaje significativo de casos sufre diabetes mellitus secundaria o muerte durante el episodio de pancreatitis.

Los medicamentos disponibles en la actualidad fallan en alcanzar un valor de triglicéridos que pueda reducir el riesgo de pancreatitis en estos pacientes. Los fibratos que incrementan la actividad de la lipasa lipoproteína entre un 25-40%, reducen su efecto de manera significativa cuando el valor de triglicéridos es mayor a 500mg/dl por la saturación de los sitios de unión de la enzima. Otras alternativas como el ácido nicotínico y los ácidos grasos Omega 3 debido a la alta frecuencia de eventos adversos son poco tolerados. En los casos

especiales los ácidos grasos de cadena media pueden ser empleados, con especial atención a la posibilidad de daño hepático con su uso.

Consecuentemente es deseable contar con otras alternativas terapéuticas eficaces en el tratamiento de la quilomicronemia.

Orlistat es un inhibidor reversible de la lipasa intestinal. Previene la absorción de triglicéridos por interferencia con su digestión a través de esta enzima. Orlistat 120mg/día disminuye la absorción de grasa en un 30%. Su toxicidad es mínima, debido a escasa absorción sistémica. Sus efectos son principalmente gastrointestinales y generalmente bien tolerados (9).

La droga ha sido utilizada para el tratamiento de la obesidad, resultando generalmente en reducciones de peso entre al 3-5% con respecto al inicial. Orlistat mejora el perfil lipídico. ha sido informado reducciones significativas en el LDL colesterol (8-10%) y niveles de Apo B en pacientes con hiperlipidemias primarias (10-11). Reducciones en la lipemia postprandial también resultan luego del tratamiento con Orlistat. Los efectos en los niveles de triglicéridos han sido estudiados en un número reducido de pacientes, con resultados variables. Recientemente, se publicó el resultado de tratamiento de 5 pacientes con hipertrigliceridemia severa alcanzando reducciones de hasta 30% con una dosis de 360mg/día.

El mecanismo postulado por medio del cual el Orlistat podría mejorar el perfil lipídico es la disminución de la absorción causado por la formación de una interface lipídica-agua por la acumulación de triglicéridos en el lumen intestinal. Por este mecanismo no solo la absorción de triglicéridos se disminuiría sino también la del colesterol. Una disminución de la absorción del colesterol disminuirá el contenido hepático de colesterol; como resultado, la cantidad de receptores de LDL se incrementa y mayor cantidad de partículas de LDL serán removidas. Consecuentemente el LDL colesterol y el colesterol plasmático disminuirá. Desafortunadamente, también la síntesis de triglicéridos se incrementa como ocurre con el uso de la colestiramina. El incremento compensatorio disminuye la acción hipolipemiente de la droga y probablemente explique la ausencia de cambio observada en

los pacientes con hipertrigliceridemia moderada. Sin embargo en los pacientes con hipertrigliceridemia moderada, el hígado es la principal fuente del incremento en la concentración de triglicéridos. Esto es, el incremento en la síntesis hepática de triglicéridos puede sobrepasar cualquier acción hipolipemiente mediada por disminución de la absorción de lípidos en el intestino. Nosotros postulamos que en los casos en los que el intestino es el principal origen de la hipertrigliceridemia severa, el Orlistat induce reducción en la síntesis de quilomicrones siendo más importante que el incremento en la síntesis hepática de triglicéridos, resultando en una reducción de las concentraciones de triglicéridos plasmáticos. La eficacia y seguridad del Orlistat en el tratamiento de quilomicronemia no ha sido estudiada.

MATERIALES Y METODOS

Se atendieron en la clínica de lípidos del Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán los pacientes que acudían a consulta médica con diagnostico de Hipertrigliceridemia asociada o no a diabetes, hipertensión, cardiopatía, durante el periodo de 2000 al 2002, se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que serian objeto de estudio. De igual forma se explico a cada uno de ellos el objetivo del estudio y se les lleno consentimiento informado.

Se diseño estudio doble ciego, randomizado, cruzado, ensayo controlado con placebo.

Los medicamentos hipoglicemiantes orales, fibratos y antihipertensivos no fueron modificados en cada uno de los pacientes y no se iniciaron nuevos medicamentos durante el periodo de estudio.

El periodo de detección e inclusión de los pacientes en el estudio fue de 6 meses. El estudio incluyo un seguimiento de 32 semanas, 6 semanas de dieta, dos periodos de tratamiento de 12 semanas y 2 semanas de lavado.

Los pacientes que reunían los criterios de inclusión se sometieron a régimen de dieta por 6 semanas (fase I de la dieta de acuerdo al criterio de NCEP isocalórica compuesta por 50% de carbohidratos (menos de 10% de carbohidratos simples) 30% de grasas y 20 % de proteínas si el valor de triglicéridos permanecía mayor de 500mg los pacientes eran randomizados a recibir placebo u Orlistat 120 mg vo tres veces por día por un periodo de 3 meses. Los pacientes con valor de triglicéridos menor a 500mg en la segunda visita después de dieta de 6 semanas eran excluidos del estudio.

Los pacientes acudían a la clínica de lípidos cada 4 semanas, en cada visita se le efectuaba examen médico, perfil de lípidos (colesterol total, triglicéridos, Colesterol HDL) y las pruebas de seguridad (hemoglobina y pruebas de función hepática). En el inicio y al final de cada periodo se les efectuó una carga de grasa para analizar el efecto de Orlistat o de Placebo en la lipemia Postprandial y el índice de síntesis de quilomicron. En cada visita se realizo registro de alimentos de 3 días. Tabla N.

Un total de 29 pacientes fueron incluidos en el estudio.

Medicamento del estudio.

Orlistat capsulas 120mg (Xenical 7/Ro 18-0647/112)

Capsulas placebo de la misma apariencia (Ro-18-0647/VO3-00)

Como medida de asegurar que el paciente cumplió con su régimen de medicamento el investigador verifico y conto el medicamento, y la cantidad de capsulas regresadas fue registrada en la bitácora de entrega del mismo para confirmar cumplimiento de 60% de la toma del medicamento

Se obtuvo la siguiente información: edad, sexo, diagnóstico de ingreso, patologías asociadas, historia de pancreatitis. Determinación de glucosa, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, ApoB 48 y pruebas de función hepática (pruebas de seguridad). Los efectos adversos fueron obtenidos y las condiciones de retiro.

Para objeto de análisis se incluyeron todos los pacientes que participaron en el estudio.

Criterios de inclusión.

Hombres o mujeres no embarazadas de entre 18 y 70 años de edad.

BMI 19-40 KG/m² con quilomicronemia (definida como mayor a 500 mg/dl de triglicéridos en plasma en ayuno al menos en 2 ocasiones diferentes).

Los quilomicrones deben estar presentes en la muestra, para aquellos que están dispuestos a participar en el estudio, ellos debe firmar consentimiento informado escrito.

Criterios de Exclusión.

Mujeres lactando, embarazadas o potencialmente fértiles que no estén usando método anticonceptivo confiable.

Cirugía gastrointestinal previa.

Infarto agudo del miocardio durante los últimos 6 meses.

Diabetes mellitus tipo 2 pobremente controlada.

Diabetes mellitus tipo 1

Uremia no tratada.

Pancreatitis aguda en las últimas 6 semanas.

Insuficiencia pancreática crónica.

Diarrea crónica

Cualquier enfermedad que pueda interferir con el análisis de los datos o la acción del medicamento en estudio.

Cetoacidosis diabética,

Alcoholismo (más de 10 raciones por semana.)

Administración durante los últimos 3 meses de cualquiera de los siguientes medicamentos:

Glucocorticoides

Diuréticos

Retinoides

Estrógenos

Colestiramina

Colestipol

Acido ursodesoxicólico

Andrógenos

Agentes quimioterapéuticos

Incapacidad para seguir instrucciones

Pacientes que hayan recibido un medicamento en investigación dentro de los últimos 3 meses

Pacientes con historia de enfermedad psicológica o condición que interfiera con la habilidad de los pacientes de entender los requerimientos del estudio.

Criterio de retiro.

Pancreatitis aguda

Triglicéridos en plasma mayor a 4000mg/dl

Incapacidad para llenar correctamente los registros de alimentos de 3 días.

Inflamación intolerable o diarrea.

Enfermedad sistémica severa (definida como inmovilización por más de 2 días de hospitalización o cirugía)

Desarrollo de cualquiera de los criterios de exclusión

Adherencia al tratamiento menos de 60%.

Medicamento del estudio.

Orlistat capsulas 120mg (Xenixal 7/Ro 18-0647/112)

Capsulas placebo de la misma apariencia (Ro-18-0647/VO3-00)

Análisis estadístico :Los resultados se expresarán como frecuencia, promedio, porcentaje y desviación estándar. Los datos fueron analizados usando SPSS versión 12

.

Resultados

Se sometieron a estudio un total de 29 pacientes que asistían a la clínica de lípidos del INCMNSZ, en un periodo de 10 meses lo cuales fueron motivo de análisis.

Características generales de la población en estudio:

19 hombres (65.51%) y 14 mujeres (34.49%), con promedio de edad de 43 años (rango 24 - 58). Tabla # 1

El promedio de los triglicéridos de todos los pacientes al inicio del estudio fue de 1239.17 (DS 1029.2) y colesterol 291.83 (DS 156.63) tabla N.1.- La patología asociada más frecuentemente fue diabetes mellitus tipo 2 con 18 casos (62.06%) seguida por obesidad 9 casos (31%) hipertensión Arterial 8 casos (27.58%) presentaban historia de pancreatitis 5 casos (17.24%). Tabla # 1.

El tratamiento de la dislipidemia al inicio del estudio consistía en Fibratos 13 (44.82%), solo dieta 12 (41.37%), fibratos y estatinas 6 (6.89%) De los pacientes diabéticos sometidos al estudio sus valores de glucosa en promedio de 157 mg/dl (85-333). El promedio de peso para todos los pacientes al inicio del estudio fue 72.6 (DS 13.3) con IMC de 27.55. El 31% de los pacientes eran obesos IMC mayor a 30.

Durante las 32 semanas de tratamiento 19 de los 29 pacientes finalizaron el estudio. 10 pacientes fueron excluidos del estudio por diferentes causas. Un total de 5 desistieron del continuar por razones personales. 4 por presentar valores de triglicéridos inferior a 500mg en la visita 2. Uno de los pacientes fue excluido por valor de triglicéridos mayor a 4000 en la visita 4. Los valores de Ldl colesterol no pudo ser determinados por el valor de triglicéridos que conduce a información inexacta de los mismos.

Efecto del programa de alimentación:

Grupo Placebo.

los valores de triglicéridos promedio 1604.75 (DS 2335.38) y 1351.63 (DS 782.6) P 0.091.

El valor de colesterol total 423.25 (DS 353.63) y 312.13 (134.47) P 0.002.

El efecto de la dieta sobre el peso fue 70.80 (DS 9.89) y 70.45 (DS 10.61) P 0.000.

El promedio de glicemia 175.25 y 160.0 P 0.011.

Grupo de Orlistat.

Triglicéridos 1275 (DS 903) y 962 (706) P 0.02, colesterol total 276.92 (79.2) y 237

(73.6) P 0.11.- El efecto sobre el peso 70.78 (16.8) y 70.75 (DS 16.4) P 0.00. El valor de glicemia 179.9 y 178.75 P 0.006.

El plan de alimentación no evidenció diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes en cuanto peso, glicemia, valor de triglicéridos, colesterol y pruebas de función hepática

Cambios asociados al Orlistat y su comparación con el placebo:

Orlistat fase 1 de tratamiento Visita 3-6)

El valor de triglicéridos fue 962.33 (DS 760) y 1137 (DS 1198.19). P=0.489, colesterol total 237 (DS 73.66) y 260.16 (DS 139.60). P=0.030. En fase 2 (visita 7-10) de tratamiento con Orlistat valor de triglicéridos fue 778.10 (DS 544.75) y 1332 (DS 1042.42). P= 0.273- El valor de colesterol total 223 (DS 55.23) y 249.30 (DS 88.49) P=0.113.Tabla N.3

Placebo durante la fase 1 (visita 3-6)

Valor de triglicéridos fue 1351 (DS 782) y 1046.62 (DS 726) P=0.007. El nivel de colesterol de 312.13(DS 134.47) y 255.12 (DS 124.02)P= 0.591.En la fase 2 (visita 7-10) los valores reportaron triglicéridos de 1164.14 (DS 806) y 867.43 (DS 643.45) P= 0.87 , valores de colesterol 282 (DS 69.50) y 256.85 (DS 52.49)P=0.343 Tabla N.3.

El perfil de seguridad con la medición de pruebas de función hepática reporto Orlistat en la fase 1 AST 33.8u y 38.16u P=0.847 ALT 32.50 y 38.25 P=0.318, fase 2 AST 27 u y 24.58 ALT 25.83U y 27.58U P 0.718. Placebo fase 1 AST 35.0 y 24.87 P=0.714 ALT 32.75u y 23.02u P=0.614. fase 2 AST 25.12U y 24U P 0.025 , ALT 26.37U y 21.12U P 0.002 sin cambios estadísticamente significativos en ambos grupos de estudio.

Tabla N.3

Efectos colaterales:

Los efectos adversos que se presentaron con mayor frecuencia fue la deposición oleosa en un 30% y flatulencia 5% de los pacientes tratados con Orlistat. En el grupo Placebo la diarrea se presento en 5%. No se presentaron eventos adversos graves que obligaran a la suspensión Orlistat o placebo durante el presente estudio.

Discusión

La hiperquilomicronemia es caracterizada por elevación de triglicéridos que con frecuencia sobrepasa valores de 1770 mg/dl con la presencia de altos valores de VLDL y sus remanentes en el plasma.-Esta condición usualmente tratada con combinación de drogas como fibratos, ácidos omega 3 , ácido nicotínico y en algunas ocasiones estatinas es con frecuencia solo parcialmente controlada y sus triglicéridos permanecen altos con riesgo de pancreatitis (13).

Orlistat inhibe las lipasas gastrointestinales y los quilomicrones son sintetizados en el epitelio intestinal en respuesta a la presencia de ácidos grasos libres. -Nuestra hipótesis en este estudio era que la reducción de la concentración de ácidos grasos libres en el lumen intestinal por Orlistat podría reducir la síntesis de quilomicrones y como consecuencia la hipertrigliceridemia en los pacientes, sin embargo después del analizar los datos del presente estudio pudimos comprobar que Orlistat fallo en demostrar diferencias significativas en relación a placebo en cuanto a la reducción de los niveles de triglicéridos en el grupo objeto de estudio.

Este es el primer estudio que se realiza en nuestro hospital para conocer el efecto de Orlistat en tratamiento de la hiperquilomicronemia y el primero en incluir un estudio doble ciego cruzado placebo controlado.

Orlistat no demostró diferencias significativas en el peso de los pacientes comparado con placebo ,resultados que no coinciden con la literatura donde se ha comprobado ser la droga con más estudios que respaldan su eficacia y seguridad como agente para el tratamiento de la obesidad , estudios de entre 6 meses a 4 años. En general los pacientes que reciben Orlistat de acuerdo a la literatura pierden entre 8 a 10 % de su peso al año, comparado con el 4 % a 6% con placebo y ha demostrado ser también efectivo en producir pérdida ponderal en pacientes diabéticos tratados con metformina, sulfonilureas o insulina.

Los reportes encontrados en este estudio no demostrarán diferencias significativas en el valor de Colesterol total, triglicéridos y Hdl colesterol en grupo que recibió Orlistat, los reportes en la literatura se le da un efecto a Orlistat en reducir el Colesterol total y el LDL-Colesterol en mayor magnitud que la atribuida a la pérdida de peso, probablemente por su mecanismo de acción a nivel intestinal (15) y reducciones en el nivel de triglicéridos de 35% en pacientes con Hipertrigliceridemia severa (13). En otros estudios a hipertrigliceridemia post-prandial se redujo en un 27% 52 con un descenso del 19% en los quilomicrones, probablemente por la disminución en la absorción intestinal de triglicéridos que produce el tratamiento con Orlistat. (18)

La diabetes fue la enfermedad endocrina más comúnmente encontrada, y diversos estudios se han efectuado para determinar el efecto de Orlistat en la intolerancia a glucosa y diabetes con reducciones de hasta 35% de nuevos casos (18) .El efecto de Orlistat en este estudio no demostró diferencias estadísticamente significativas en

el control de los pacientes diabéticos con una prevalencia de 14% y en estrecha relación con dislipidemias (3,4)

Los principales efectos adversos de Orlistat fueron la diarrea oleosa 30% y flatulencia 5% , seguidos por somnolencia y cefalea. La frecuencia de efectos adversos de Orlistat coinciden con la literatura donde se han reportado efectos adversos que se derivan de la inhibición de la lipasa pancreática e incluyen manchado oleoso (27%), gases con emisión fecal (24%), urgencia fecal (22%), deposiciones grasas/oleosas (20%), evacuación oleosa (12%) (16).

Orlistat demostró ser seguro en su administración, lo que es acorde con la literatura ya que al ser un fármaco que posee acción local a nivel del lumen intestinal y escasa absorción sistémica (9).

Los cambios observados en los triglicéridos durante el tratamiento con Orlistat por un periodo de 2 meses no fueron clínicamente significativos en los pacientes con Hiperquilomicronemia, los reportes positivos encontrados en otros estudios podrían ser explicados por cambios en el peso, o debido a que el efecto de las droga no había sido evaluada en un estudio rrandomizado, placebo controlado como en este caso.

Consideramos que el hecho de haber efectuado este estudio sirve de base para futuras investigaciones referente al fármaco. El empleo de Orlistat como agente para tratamiento de la obesidad continuara y sus efectos en el perfil lipidico solo en combinación con otros agentes será motivo de análisis.

El hecho de ser un estudio cruzado, placebo controlado le mas mayor poder a los resultados encontrados. Reconocemos que una de las limitaciones del presente estudio lo constituye el número pequeño de pacientes sin embargo en la literatura actual no encontramos un estudio que incluya el número de pacientes incluidos en el actual sobre el estudio de Hipertrigliceridemia y el efecto de Orlistat.

En conclusión Orlistat no demostró ningún cambio significativo en el perfil de lípidos después de 2 meses de tratamiento en los pacientes sometidos al estudio.

Características basales de la población
Tabla N.1

Numero	29	
Edad	43 (24-58)	
Sexo (m/f)	19/10	65.51%/34.49%
Diabetes	29(18)	62.06%
Obesidad	29 (9)	31.03%
Hipertensión	29 (8)	27.58%
Historia de pancreatitis	29 (5)	17.24%
Tratamiento dislipidemia	29	
Fibratos	13	44.82%
Dieta	12	41.37%
Estatinas	2	6.89%
Fibratos y estatinas	2	6.89%
Peso (kg)	72.6 (53-100)	DS 13.03
IMC (Kg/m)	27.55 (22.3-37.7)	DS 3.7
Glucosa mg/dl)	157 (85-333)	DS 68.37
Triglicéridos (mg/dl)	1239.17 (500-7339)	DS 134.2
Colesterol (mg/dl)	291 (114-1259)	DS 312.83

Efecto del Plan de alimentación
Tabla N.2

	Orlistat			Placebo		
	Basal	Final	P	basal	Final	P
Peso Kg	70.78	70.75	0.0	70.80	70.45	0.0
Glucosa mg/dl	175.25	160.92	0.25	179.6	178.75	0.006
Triglicéridos mg/dl	1275.0	962.0	0.02	1604.75	1351.63	0.091
Colesterol mg/dl	276.92	237.0	0.11	423.25	312.13	0.002
AST u/l	34.25	33.08	0.31	24.50	32.75	0.68
ALT u/l	52.0	32.50	0.07	27.38	35.0	0.290

**Características de los pacientes en ambas fases de tratamiento
Tabla N. 3**

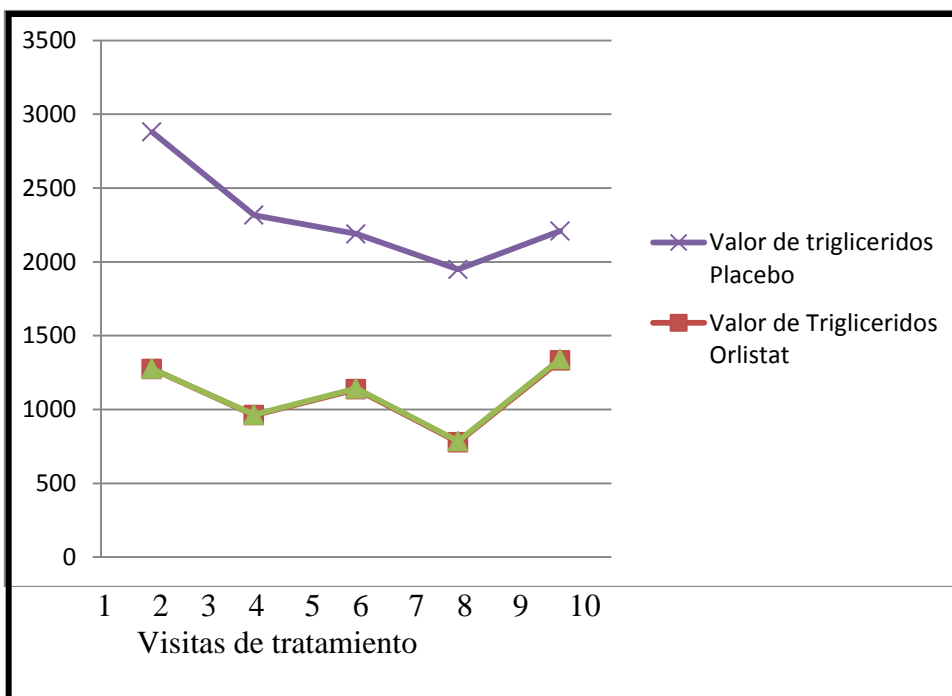
	Orlistat						Placebo					
	Fase 1 Visita 3-6			Fase 2 Visita 7-10			Fase 1 Visita 3-6			Fase 2 Visita 7-10		
	Basal	Final	P	Basal	Final	P	Basal	Final	P	Basal	Final	P
Numero	12			7			7			12		
Glucosa	160.92	158.17	0.489	178.75	156.38	0.06	171.41	154.16	0.0046	152	139.37	0.025
Peso	70.75	71.0	0.00	68.87	69.70	0.0	71.17	65.70	0.002	61.01	61.26	0.00
Triglicéridos	962.33	1137	0.00	1351.75	1046.62	0.007	778.10	1232.60	0.273	1164.14	867.42	0.87
Colesterol	237.0	260.16	0.030	312.13	255.12	0.591	223.90	249.30	0.113	282.0	256.85	0.349
AST	33.08	38.16	0.847	35.0	24.87	0.704	27.0	24.58	0.591	25.12	24.0	0.025
ALT	32,50	38.25	0.318	32.75	23.62	0.614	25.83	27.58	0.712	26.37	21.12	0.002

Tabla N.4

Efectos adversos de los pacientes

Evento	Orlistat	Placebo
Evacuación Diarreica Oleosa	30%	5%
Flatulencia	10%	0%
Dolor Abdominal	5%	5%
Somnolencia	5%	0%
Cefalea	5%	5%

Valores de triglicéridos en ambas fases de tratamiento Orlistat y Placebo
Tabla N.5



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) JD Brunzell, EL Bierman. Chylomicronemia Sindrom Med Clin North Am 1982; 66:455-468.
- 2) Austin M, Hokanson JE Epidemiologia de los triglicéridos lipoproteínas de baja densidad y Lipoproteína (a) como factor de riesgo de enfermedad cardiaca Med Clin North Am 1994; 78:99-116.
- 3) Posadas C, Yamamoto L, Tapia R Epidemiologia de las dislipidemias en México dislipidemias y aterosclerosis Editor C. Posadas. McGraw Hill- Interamericana 1995. P 117-130.
- 4) Ministerio de salud .Encuesta Nacional de Enfermedades Cronicas.mexico 1993.
- 5) SM Grundy Hipertrigliceridemia: Mechanisms clinical Significance and treatment Med Clinic North Am 1982; 66: 519-536.
- 6) Feingold K.importancia del intestino Delgado en la hipercolesterolemia diabética. Diabetes 1989;38;141-144.
- 7) Eisemberg S. lipoprotein Abnormalities in hipertriglyceridemia: Significance in Atherosclerosis:Am Heart J 1987:113 555-61.
- 8) Programa Nacional de Educación en Colesterol, Evaluación y tratamiento de hipercolesterolemia en adultos 1993 p IV6-8.
- 9) Brent M, van der Veen A. Inhibidor de lipasa un nuevo concepto en el tratamiento de la obesidad. In J Obesity 1993: 17;241-244.
- 10) Reitsma JB, castro M, de Bruin TW, Erkelens D. metabolismo de las lipoproteínas durante el tratamiento con tetrahydrolipsytatin. Metabolim 1994: 43 293-298.
- 11) Tontad S,Pometta D,Erkelens D, et al.Efecto del inhibidor de la lipasa intestinal Orlistat en los lípidos séricos y lipoproteínas en pacientes con hiperlipidemia primaria, Eur J Clin Pharmacology 1994;5 405-410.
- 12) Karpe F, hamsten. Metabolismo de lipoproteína posprandrial y aterosclerosis. Curr Opinión Lipidol 1995;6: 123-129.
- 13) Anthony S, Wierzbicki, MD, Thimothy M. Reynolds, MD and Martin A. Crook. Usefulness of Orlistat in the Treatment of Severe Hypertrigliceridemia. Am Journal of Cardiology vol 89 January 15; 2002; 229-232

- 14) David E. Kelly, MD, Lewis H, Kuller MD, Therese M. McKolanis, Juliet Mancino, MS, RD, CDE Satish Kalhan, MD Effects of moderate weight loss and Orlistat on insulin resistance, regional adiposity and fatty acids in type 2 diabetes. Diabetes care January 15: 2004 vol; 1; 33-44.
- 15) Jaime Villena Chavez Tratamiento Medico de la obesidad; Diagnostico, 2007 Vol. 46; 2.
- 16) Diego Bellido Guevara MD and Alfonso Soto Gonzales MD; Beneficios de Orlistat mas alla de la perdida de peso. Rev. Esp. Obes. 2007; 5 (6) 363-381.
- 17) Marcos S. Guerra MD. Fármacos moduladores de la Obesidad. Rev. Esp. Obes. 2008; 6 (7) 580-584.
- 18) Torgerson JS Hauptman J, Bolduin MN, Sjostrom.- Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study an randomized study of Orlistat as an adjunct to life style changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients .Diabetes care 2004;27; 155-61.
- 19) Hsieh CJ; Wang PN ,Liu RT, Tung SC, Chien WY, Citen JF, et al. Orlistat for obesity benefits beyond weight loss. Diabetes Res Clin Prac. 2005;67:78-83.
- 20) Curran MP, Scott LJ. Orlistat a review of its use in the management of patients with obesity .Drugs 2004;64:2845-64.
- 21) Lucas CP, Bolduin MN Reaven GM. Effect of Orlistat added to diet (30% of calories from fat) on plasma ,glucose and insulin in obese patient with hipercolesterolemia Am journal of cardiol 2003 Abril 91 (8) 961-4.