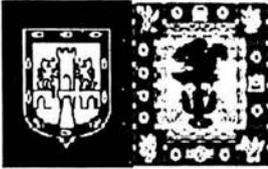


11227



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México La Ciudad de la Esperanza



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE FORMACION DE RECURSOS HUMANOS

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION
EN MEDICINA INTERNA**

**“METFORMIN, MONOTERAPIA PARA EL CONTROL DE PESO EN
PACIENTES OBESOS NO DIABETICOS”**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTADO POR
DR. FULGENCIO GUILLERMO DIAZ ORROSTIETA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS
DR. DAVID ENRIQUE HERNANDEZ GAETA

- 2004 -



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.

“METFORMIN, MONOTERAPIA PARA EL CONTROL DE PESO EN PACIENTES
OBESOS NO DIABETICOS”

Autor: Dr. Fulgencio Guillermo Diaz Orrostieta



Vo. Bo.

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke.

DR. JOSE JUAN LOZANO NUEVO
PROFESOR/TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE MEDICINA INTERNA



Vo. Bo.

A handwritten signature in black ink, featuring a large loop and a long vertical stroke.

DR. ROBERTO SANCHEZ RAMIREZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

“METFORMIN, MONOTERAPIA PARA EL CONTROL DE PESO EN PACIENTES
OBESOS NO DIABETICOS”

Autor: Dr. Fulgencio Guillermo Diaz Orrostieta

Vo. Bo
DIRECTOR DE TESIS



DR. DAVID ENRIQUE HERNANDEZ GAETA
MEDICO INTERNISTA, ADSCRITO AL
HOSPITAL GENERAL DE BALBUENA, SSDF

Agradezco en esta ocasión a:

*Mi hermosa esposa y a mi hermosa hija, a mis Marianitas
por enseñarme el verdadero significado del AMOR..*

*Mis padres por enseñarme el significado de la RESPONSABILIDAD
Y LA DEDICACIÓN.*

*Mis hermanos por enseñarme que el significado de la
fraternidad es el APOYO incondicionado.*

*Mis seres queridos que me han enseñado el significado
de CONFIANZA incondicional.*

*Mis profesores que me enseñaron que la medicina,
es más que libros, es ENTENDER a los pacientes.*

*Mis pacientes que me enseñaron el significado,
de HUMANIDAD y COMPRENSIÓN.*

GRACIAS A TODOS.....

INDICE

RESUMEN	5
1. Español	5
2. Ingles	6
INTRODUCCIÓN	7
1. Justificación	7
2. Problema	7
3. Pregunta	8
4. Hipótesis	8
a. Trabajo	
b. Nula	
5. Objetivos	8
a. General	
b. Particulares	
6. Antecedentes	9
MATERIAL Y MÉTODO	19
1. Tipo de muestreo	19
2. Numero de la muestra	19
3. Variables del estudio	20
4. Criterios del estudio	21
a. Inclusión	
b. No inclusión	
c. Exclusión	
5. Asignación de los pacientes en el estudio	23
ANALISIS ESTADISTICO	25
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIÓN	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
ANEXOS	35
1. Hoja de Consentimiento informado	
2. Hoja de registro de pacientes	
3. Cronograma	
4. Tabla de valores de t Student	
5. Base de datos (Resultados)	

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: En los últimos 20 años México presenta una transición epidemiológica, las principales causas de muerte en mayores de 20 años son padecimientos crónico-degenerativos. La prevalencia de obesidad en mexicanos es del 24.4%. El metformin es una alternativa para la obesidad pero aun sin demostración en México.

OBJETIVO: Reducir con metformin el índice de masa corporal (IMC) un 15% en obesos no diabéticos. Determinar el tiempo mínimo de uso del metformin para la disminución significativa del IMC. Determinar que IMC tiene mejores ventajas con metformin.

MATERIAL Y METODO: Diseño: estudio clínico controlado. Se estudiaron 226 pacientes con un IMC > 27 en la consulta externa del Hospital General de Ticomán de ambos sexos, entre 18 a 60 años de edad. Se dividieron aleatoriamente en 2 grupos: Grupo Metformin, (n=113) 850 mg cada 12 hrs y Grupo placebo (n=113), seguimiento de 6 meses.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: prueba de t de Student. **RESULTADOS:** Estudio de marzo del 2003 a marzo del 2004. Un total de 226 pacientes, 65% mujeres y 35% hombres, edad promedio de 41.5 años (rango 20 a 62 años), talla (m) promedio de 1.50 m (rango 1.29 a 1.82 m) y peso (kg) al inicio en promedio de 105 kg (rango de 70 a 140 kg). IMC grupo metformin 27 a 31 24 pacientes (21.2%); 31.1 a 35, 25 pacientes (22.1%); 35.1 a 40, 47 pacientes (41.6%) y 40.1 a 45, 17 pacientes (15.1%). Grupo placebo: 27 a 31, 25 pacientes (22.1%); 31.1 a 35, 26 pacientes (23%); 35.1 a 40, 44 pacientes (38.9%) y 40.1 a 45, 21 pacientes (18.6%). Seguimiento de 6 meses, al 3er mes de metformin hubo diferencia significativa ($p < 0.05$), con disminución del IMC de 3.4 kg/m² (31.9 vs. 28.5 respectivamente). Disminución del IMC por grupo: 27 a 31 reducción: 23%; 31.1 a 35 disminución del 21%; 35.1 a 40 disminución del 20.8% y 40.1 a 45 disminución de 18.9%. Efectos secundarios con metformin: flatulencia 74 pacientes (65%); meteorismo 48 pacientes (42%); diarrea 88 pacientes (78%) y no hubo casos de acidosis metabólica. Se demostró disminución significativa del IMC ($p < 0.05$), con una disminución de 1.4 kg/m² (29.70 vs. 28.30).

CONCLUSIONES: Hubo disminución con el uso de metformin en el IMC, de pacientes obesos no diabéticos por lo menos un 15% del IMC original. La disminución promedio de IMC fue de 20.9%. El tiempo mínimo para notar efectos a los 3 meses.

SUMMARY

ABSTRACT: During the past 20 years México presents an epidemiological transition, the main causes of death in people over 20 years of age are the chronic-degenerative diseases. The prevalence of obesity in the Mexican population is 24.4%. Metformin is an alternative for the treatment of the obesity but still has not showed in Mexico. **OBJETIVE:** To use metformin to reduce the body mass index (BMI) by 15% in non-diabetic obese people. To determine the minimal treatment period of the metformin to achieve a substantial decrease in the BMI. To determine which BMI has the furthest advantages with the metformin. **MATERIAL AND METHOD:** Design: clinical controlled study. 226 patients from both sexes with an BMI>27 were studied at Hospital General de Ticomán's external care unit, their ages were from 18 to 60 years old. They were randomly divided in two groups: the metformin group, (n=113) with 850 mg every 12 hrs and the placebo group (n=113), with a follow up of 6 months. **STATISTICAL ANALYSIS:** Student's t test. **RESULTS:** The period of study was from march 2003 to march 2004. 226 patients total, 65% women and 35% men, mean age 41.5 years (range 20 to 62 years), mean height (m) 1.50 m (range 1.29 to 1.82 m) and mean initial weight (kg) of 105 kg (range from 70 to 140 kg). BMI metformin group 27 to 31, 24 patients (21.2%); 31.1 to 35, 25 patients (22.1%); 35.1 to 40, 47 patients (41.6%) and 40.1 to 45, 17 patients (15.1%). Placebo group: 27 to 31, 25 patients (22.1%); 31.1 to 35, 26 patients (23%); 35.1 to 40, 44 patients (38.9%) and 40.1 to 45, 21 patients (18.6%). Follow up of 6 months, after 3 months of treatment with metformin there was a significant difference ($p<0.05$), with a decrease of the BMI of 3.4 kg/m² (31.9 vs. 28.5 respectively). Decrease of the BMI per group 27 to 31 decrease: 23%; 31.1 to 35 decrease of 21%; 35.1 to 40 decrease of 20.8% and 40.1 to 45 decrease of 18.9%. Side effects with metformin: flatulence 74 patients (65%); meteorism 48 patients (42%); diarrhea 88 patients (78%) and there were no cases of metabolic acidity. It was shown a significant decrease of the BMI ($p<0.05$), with a decrease of 1.4 kg/m² (29.70 vs. 28.30). **CONCLUSIONS:** There was a decrease of the BMI with the treatment with metformin of obese non-diabetic patients of least a 15% from the original BMI. The mean decrease of the BMI was 20.9%. The minimum period to notice the effects was 3 months.

INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN:

En los últimos 20 años se ha observado un fenómeno de transición epidemiológica para la población Mexicana en los cuales se ha encontrado que las principales causas de muerte en la población mayor de 20 años ya no son los padecimientos infectocontagiosos, sino los padecimientos de índole crónico degenerativo.. La prevalencia de obesidad en la población mexicana es del 24.4%. El metformin se menciona como alternativa de tratamiento, para la obesidad pero aun sin demostración en la población mexicana.

PROBLEMA:

La obesidad se ha relacionado con factores socioeconómicos y culturales, los pacientes obesos presentan más complicaciones de índole metabólica (diabetes mellitus, hiperuricemia, dislipidemias, hepatitis esteatósica no alcohólica, etc), cardiovasculares (síndrome coronario agudo, hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardiaca congestiva, etc), respiratorias (cor pulmonale, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea del sueño, etc).

PREGUNTA:

¿Los efectos del metformin, como monoterapia presentarán eficacia y seguridad para el control de peso de los pacientes obesos no diabéticos?

HIPÓTESIS:

*TRABAJO: Metformin disminuye el índice de masa corporal en los pacientes obesos, no diabéticos.

*NULA: Metformin no disminuye el índice de masa corporal en los pacientes obesos, no diabéticos.

OBJETIVOS:

GENERAL: Disminuir con el metformin, el índice de masa corporal en un 15% de los pacientes obesos no diabéticos.

PARTICULARES:

- a) Determinar el tiempo mínimo de uso del metformin para encontrar disminución significativa del IMC, en comparación con el grupo placebo.
- b) Determinar qué índice de masa corporal (IMC), representa mejores ventajas con metformin. Con una disminución del 15% del IMC.

ANTECEDENTES

La obesidad se ha relacionado con factores socioeconómicos y culturales, podemos citar el estudio de Odilia et al. (1) quien reporta una mayor incidencia de obesidad así como complicaciones asociadas a ella en pacientes caribeo-hispanicos y blancos de la región de Massachussets encontrando mayor frecuencia de diabetes en relación con los no obesos y adicionalmente relacionados con la obesidad de carácter central. Arterburn et al , reportaron para el Reino Unido, desglosando para 1994 una estimación por sexo, correspondiendo al género femenino una incidencia estimada del 13% para el hombre y 16% para la mujer. Para 1998 en la cual reporta un 12 para el hombre y un 17.9% para la mujer, lo cual nos indica un incremento paulatino de la obesidad en el paso del tiempo (2). Se habla de obesidad cuando el exceso de grasa corporal supera los 120% del peso ideal teórico en mujeres y del 124% del peso para hombres. Tomando como referencia al 100% como el peso ideal.

Ya en el estudio Framingham (Massachussets) refieren que un peso comprendido entre 90 y 110% del peso deseable, correspondiente a un índice de masa corporal (IMC) entre 23 a 25 kgm² superficie corporal, se asociaron con una mortalidad y morbilidad mínima desde el punto de vista cardiopulmonar.(1,2).

Desde 1960 se efectuaron en Estados Unidos las encuestas nacionales de salud y nutrición en Norteamérica, reportaron para la correspondiente a 1960-1962 24.3% de sobrepeso, 1971-1974 25% para 1976-1980 25.4% y para 1980-1991 un 33.3% y para el

año 2000 consideran una incidencia del 40% de la población estadounidense, lo que nos habla de la alarmante progresión del fenómeno de sobrepeso-obesidad en la población.

Para la población Mexicana, en los últimos 20 años se ha observado un fenómeno de transición epidemiológico en las cuales se ha observado que las principales causas de muerte en la población mayor de 20 años ya no son los padecimientos infectocontagiosos, sino los padecimientos de índole crónico degenerativas siendo una frecuencia para nuestra población, fluctuante entre 21 y 61% (3), y en la encuesta poblacional por el Dr. González Barranco de prevalencia de obesidad en la republica Mexicana fue del 35%. Y para 1993 una encuesta regional de Obesidad se encontró que para un IMC entre 30-34.9 un 15.3% y para los mayores de 35 un 6.1% dando un total del 21.4%.

Según datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA-2000) realizada por la Secretaría de Salud en una población de 40,000 sujetos mayores de 20 años, se observa un aumento en la prevalencia de obesidad siendo del 24.4%, por género hombres 19.4% y mujeres 28.8%, con una edad promedio 42 años. (4).

La biguanida metformin ha demostrado su utilidad en la prevención de diabetes en comparación con el placebo (5), cuando se evaluó su efecto en pacientes no diabéticos se encontró una disminución en el peso (9.3%), IMC(9.9%) y resistencia a la insulina (39.28%) similares a las encontradas en pacientes tratados con sibutramina y orlistat (6,7).

La dieta baja en carbohidratos produce mayor pérdida de peso (con una diferencia mayor del 4% en la disminución del IMC) que la dieta convencional para los primeros 6

meses; demostrado en un estudio aleatorizado en 63 pacientes con obesidad extrema (IMC >43) (8).

La dieta baja en carbohidratos en comparación con la dieta baja en grasas en pacientes con obesidad severa con una alta prevalencia de diabetes o síndrome metabólico perdieron más peso durante seis meses con la restricción de carbohidratos con una disminución de 10 Kg; demostrado en un estudio aleatorizado de 132 pacientes con IMC>43.(9).

La obesidad es el más común y costoso problema nutricional en los Estados Unidos, afectando al 33% de los adultos, que asisten a control médico. Los costos en salud directamente atribuibles a la obesidad y su control son aproximadamente de 68 billones por año y además el gasto de 30 billones por año gastados en programas de reducción de peso y comidas especiales.(10)

Desafortunadamente, los tratamientos hasta ahora utilizados para el control del peso logran una reducción de peso, pero el 90 a 95 % de las personas que perdieron peso, presentaron recaídas con mayor ganancia de peso (11).

El índice de masa corporal (IMC), que se calcula con la siguiente fórmula: peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros. Un índice de masa corporal mayor de 28 es asociado con un riesgo de morbilidad, tanto para eventos cerebrales isquémicos, cardiopatía isquémica o diabetes mellitus, siendo este riesgo de 3 a 4 veces mayor que la población general. (11,12)

Metformin es una biguanida que es aprobada para el tratamiento de diabetes mellitus, una enfermedad que es exacerbada por obesidad y ganancia de peso. A través de mecanismos celulares, los efectos de la metformina son pobremente entendidos. Estos son 3 efectos en el nivel clínico. Primero, reduce la producción hepática de glucosa, la cual es la mayor razón de glucosa en circulación. Metformin también reduce la absorción intestinal de glucosa, la cual es el segundo recurso de glucosa circular. Finalmente, metformin incrementa la sensibilidad a insulina, a través de la utilización de la glucosa periférica.(11,12,13)

Los pacientes con NIDDM alguna vez tienen factores de riesgos para el desarrollo de ateroma, tales como hipertensión, dislipidemias (particularmente elevación de la concentración en el plasma de Lipoproteínas de muy baja densidad y la concentración de colesterol), insulina resistencia con elevación plasmática de la concentración de insulina, y tabaco.(14)

Metformin también incrementa la translocación de los GLUT1 y GLUT4 isoforma de transportadores de glucosa en diferentes tipos de células, y previene el desarrollo de la resistencia de insulina en los hepatocitos y adipocitos, esto permite evitar largos periodos de altas concentración de insulina.(15)

El metformin puede ser tomado con alimentos, comenzando con 500 mg o 850 mg en el desayuno o con una tableta de 500 mg dada en la mañana y en la tarde. La dosis puede ser incrementada lentamente, una tableta a la vez, en un intervalo de una a dos semanas.

Una dosis total de 3 a 4 tabletas de 500 mg o dos o tres tabletas de 850 mg si así lo requiera, con una dosis máxima de 2550 mg por día (15,16).

Los pacientes que comienzan la terapia con metformin podrían presentar efectos secundarios en tracto gastrointestinal. Estos incluyen diarrea, meteorismo, anorexia, náuseas, y raramente sabor metálico en la boca. Los síntomas están relacionados con la dosis de forma que los efectos remiten con la disminución de la dosis, algunas veces se incrementan las dosis hasta ser tolerada. Más de la mitad los pacientes toleran la máxima dosis, pero sólo un 5% no puede tolerar ninguna dosis de metformin.(17)

EFFECTOS ADVESOS

La acidosis láctica es rara pero es un serio efecto secundario en los pacientes con metformin como tratamiento, con incidencia estimada del menos del 0.01 al 0.08 casos por 1000 pacientes / año. Esto ocurre porque una o más contradicciones fueron sobre estimadas, sobre todo el caso de la insuficiencia renal, que provoca una alza de la concentración plasmática de metformin. A parte los factores que incrementan las concentraciones sanguínea lácticas se observan con frecuencia por ejemplo, en enfermedades mayores que causan hipotensión con baja perfusión, otros casos de hipoxia, enfermedad hepática, o abuso de alcohol. En estas situaciones las concentraciones plasmáticas de metfomin no es necesariamente anormal alta. Esto es importante para realizar que la concentración sanguínea de lactato llegue ser elevado en cualquier paciente con choque cardiogénico o otras enfermedades que disminuyen la perfusión tisular y en

algunos casos reportados, la metformina fue probablemente un factor incidental y no responsable de acidosis láctica.(17,18,19)

La mortalidad en casos reportados es acerca del 50%. El riesgo de muerte por acidosis láctica con metformin es similar a la hipoglucemia producida por sulfonilureas en los pacientes tratados. En el caso de ácidos láctica producida por metfomina, el tratamiento sería con hemodiálisis.(19)

Tratamiento prolongado con metformin está asociado con una disminución dela absorción de vitamina B12 y folatos, sin embargo, la anemia ha sido desarrollada en muy pocos pacientes. La baja de vitamina B12 plasmática o folato concentración son raramente importantes clínicamente.(20)

El Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), es un producto activo biológicamente como prohormona proglucagon procesamiento post translocación, esto se realiza en las células enteroendocrinas del intestino distal responsable de la absorción de la comida. (20,21)

La glucosa oral es un estimulante del GLP-1. Experimentos más recientes en las ratas han demostrado que GLP-1 reduce el aprovechamiento de la comida, y si es administrada intracerebroventricularmente, pero este modo no afecta cuanto se da de forma periférica.(21)

Adicionalmente experimentos con antagonista específicos del GLP-1 que actúan específicamente en bloqueo endógeno del péptido y que afecta únicamente la actividad de

los circuitos que bloquean el uso endógeno GLP-1 causa que el animal coma mas, en efecto los animales comen lo doble de los que comían. Esto sugiere que el GLP-1 es un factor satisfactorio fisiológico. Los efectos del GLP-1 en el comportamiento de los alimentos en el humano no son conocidos todavía.

Después del tratamiento con metformin por 3 meses, se presentó un descenso significativo en la producción basal de glucosa hepática, con lo que se logró un descenso en la concentración de glucosa en plasma. Con lo que hubo un descenso en la concentración de insulina plasmática; motivo por el cual las biguanidas actúan directamente en la glucosa hepática.(21,22)

Esta observación es constante en los estudios *in vitro*; en donde se ha demostrado que las biguanidas y en particular con la metformin, inhibiendo la gluconeogenesis asociada a los hepatocitos. Es constraste la terapia con metformin fue asociada con un incremento en la sensibilidad a la insulina en los pacientes obesos diabéticos no insulino dependientes, y esto se debe al aumento en la glucosa no oxidativa disposal. La supresión de la producción de glucosa hepática por insulina no fue afectada por metformin en obesos diabéticos no insulino dependientes. La metformina aumenta sensibilidad tisular de la insulina.

El tratamiento con metformin fue asociado con una disminución significativa en el perfil de lípidos en el plasma. Los triglicéridos plasmáticos y la concentración total de colesterol disminuyó significativamente en todos los pacientes diabéticos, tanto en

pacientes obesos como no obesos. Se nota un aumento de HDL, con un descenso de LDL.(22)

En los pacientes obesos diabéticos no insulino dependientes, tratados con metformin hubo datos que sugieren un efecto en la absorción intestinal de azúcares y lípidos; estos elementos se disminuyeron su absorción.

Aumento con el efecto del aumento de la sensibilidad de la insulina en los tejidos periféricos; con lo que hubo repercusión en las cifras de la hemoglobulina glucosidada esto se presentó en un mes de iniciado el tratamiento con metformin. Se ha demostrado que la metformin tiene repercusión significativa en la reducción en la presión sistólica y diastólica en los pacientes diabéticos bajo tratamiento. Con esto se demuestra que la hiperinsulinemia interviene en la fisiopatología de la obesidad e hipertensión.

La reducción de los niveles de insulina plasmática, se nota de forma significativa en la obesidad. (21,22,23)

El tratamiento con metformin es generalmente bien tolerado en pacientes obesos no diabéticos. La droga determina una disminución significativa en la glucosa adiposal insulino dependiente, los niveles de insulina mostraron una reacción importante después de la toma de metformin, pero sin mostrar una diferencia significativa estadísticamente.

En algunos estudios no muestran una pérdida significativa de peso; lo que ocurrió en estos estudios fue un tiempo limitado de tratamiento (2 semanas), por lo que concluyó aumentar el tiempo del tratamiento, así como el número de la muestra.

La terapia con metformin modifica los niveles de leptina, produciendo sus propiedades anoréxicas de las droga, no sea tan aparente en la modificación de la secreción de leptina.(23)

La metformina no modifica los niveles basales del péptido semejante a glucosa (GLP-1) a través de un incremento significativo estimulado por la concentración del péptido por la glucosa oral. Un incremento en la inmunoreactividad en el péptido semejante a glucosa ha sido reportado en humanos seguidos bajo tratamiento con metformin.

Estos resultados sugieren que el incremento en la glucosa oral induce la estimulación del GLP-1, por el metformin, puede ser considerado como la última parte de las cascada de las reacciones de inactivación, probablemente a través de una inhibición directa del GLP-1. Sin embargo, los efectos de la metformin activa la circulación del DPP-IV, con esto se logra inhibición la acción de las enzimas encargadas de desactivar el GLP-1.(23,24)

Sin embargo, los efectos de la metformin activa la circulación del DPP-IV, con esto se logra inhibición de las enzimas encargados de desactivar el GLP-1. La inhibición de la inactivación del GLP-1 en pacientes con tratamiento con metformin es una consecuencia en el incremento de la circulación de las formas activas del GLP-1, después del consumo de

glucosa oral, esto explicaría la razón de la reducción del peso de los pacientes, por acción de la saciedad de las comidas, esto participa la acción del efecto anoréxico.(25,26)

La posibilidad de la contribución del incremento de la fracción de la GLP-1, este efecto metabólico del metformin así como aumento la sensibilidad de insulina.

En conclusión, el tratamiento con metformin en pacientes obesos no diabéticos, determina un incremento significativo en la circulación GLP-1, después de la toma de glucosa, pero esto no afecta a los niveles de leptina. El incremento de GLP-1 sus concentraciones, por la acción sobre la inhibición del péptido degradación, posiblemente a través del efecto directo en DPP-IV. El efecto del metformin en GLP-1, se da la explicación de las propiedades anorexicas de la droga. La presencia de GLP-1 niveles contribuye al efecto antihiper glucémico. (26,27)

Se ha demostrado la presencia del GLP-1 en la secreción de la leptina y/o concentración plasmática de leptina, dos péptidos han sido más estudiados.

La Leptina producto del tejido adiposo (ob gene) regula la saciedad con respecto a los alimentos, no se ha demostrado la duración del efecto de la leptina en los humanos, pero se ha demostrado que el incremento del GLP-1 estimula la producción de la leptina.(28)

MATERIAL Y METODO

TIPO DE MUESTREO: Aleatorio simple.

NUMERO DE LA MUESTRA: El tamaño de muestra para el protocolo, fue tomando como base el error alfa. Tomando en cuenta que se trata de un ensayo clinico controlado.

Determinado con la siguiente formula: (29)

Formula:

$$n = \frac{(Z \text{ alfa}/2 + Z \text{ beta})^2 [p(1-p)(r+1)]}{(d)^2 r}$$

Tratamientos a utilizar en el protocolo.

	No hay mejoría	Mejoría	
A) Dieta	0.5 (p1)	0.5	1.0
B) Metformin	0.3 (p2)	0.7	1.0
	0.8	1.2	2.0

$$p = \frac{p1 + 1(p2)}{1 + 1}$$

$$d = p1 - p2$$

$$(Z \text{ alfa}/2 + Z \text{ beta})^2 = 7.849$$

alfa = 0.05 (error alfa)

beta = 0.20 (error beta)

p = 0.40 (proporción de individuos sin mejoría)

d = 0.2 (diferencia de proporciones)

r = 1 (relación 1:1 (tratamiento A/B))

Por lo que se obtiene como resultado n = 94 pacientes. Teniendo como tamaño por grupo 94 pacientes, el total de pacientes del protocolo fue de: 188.

De igual forma se calcularon los pacientes que se consideraron como pérdida del estudio, siendo este el 20%. Por lo tanto, se cuenta con un tamaño final de muestra de:

$$N = 226 \text{ pacientes totales para el estudio.}$$

VARIABLES DEL ESTUDIO:

Variable Temática: Obesidad se define como IMC (índice de masa corporal) mayor de 27. El índice de masa corporal (IMC) se obtiene de la operación matemática de peso (kg), entre talla (metros) al cuadrado.

Variable Operativa: Obesidad es igual a $IMC > 27$ y el índice de masa corporal (IMC) es igual a $\text{peso(kg)} / \text{talla (metros)}^2$.

Tipos de variables:

- a) Cualitativas:
 - a. Ordinales: Grados de obesidad.
 - b. Nominales: efectos secundarios del medicamento.
- b) Cuantitativas:
 - a. Discretas: dosis del metformin
 - b. Continuas: peso (kg), índice de masa corporal
- c) Independiente: Dosis del metformin
- d) Dependiente:
 - a. Efectos secundarios
 - b. Disminución del índice de masa corporal

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- a) Pacientes de ambos sexos
- b) Entre las edades de 18 a 60 años
- c) Pacientes no diabéticos
- d) Un índice de masa corporal (IMC) > 27
- e) Mujeres no embarazadas
- f) Pacientes de la consulta externa de los hospitales del departamento.
- g) Mujeres con método anticonceptivo confiable (DIU, inyectable)

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- a) Alteración de las funciones renales: creatinina >1.5 mg/dl en los hombres, y >1.4 mg/dl para las mujeres.
- b) Insuficiencia cardíaca, que cause hipoxia central que reduzca la perfusion periférica. Demostrable por clínica
- c) Insuficiencia respiratoria, que cause hipoxia central que reduzca la perfusion periférica. Demostrable por clínica
- d) Historia de acidosis láctica
- e) Infección severa que puede disminuir la perfusion tisular, demostrada por clínica.
- f) Enfermedad hepática, incluyendo alcoholismo crónico, que presente anormalidades en pruebas de funcionamiento hepático
- g) Insuficiencia hepática
- h) Pacientes diabéticos (Tipo 1 como Tipo 2)

- i) Mujeres sin método confiable de anticoncepción (ritmo, temperatura, utilización de condiciones del moco vaginal)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- a) Pacientes que presentaron intolerancia al medicamento
- b) Pacientes que los efectos secundarios del medicamento, les evite realizar sus actividades cotidianas
- c) Pacientes que presentaron hipoglucemia
- d) Pacientes que presentaron acidosis metabólica
- e) Pacientes femeninas que se embarazaron durante el estudio
- f) Pacientes que tomaron otro medicamento anoréxico
- g) Pacientes que tomaron otro medicamento, que tuviera como resultado la baja de peso.
- h) Pacientes que no estuvieron bajo un método confiable de anticoncepción.

ASIGNACION DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO:

1er. FASE:

a) Reclutamiento de pacientes:

Se realizó en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna. Se reclutaron tantos pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, al igual que los familiares de los mismos que cumpliera con los criterios. Se les indicó llenar la hoja de aprobación de participación en el protocolo. (anexo).

De tratarse de pacientes de los hospitales del Departamento, se les anexaron las hojas de seguimiento del protocolo.

De tratarse de familiares de los pacientes, como no cuentan con expediente clínico, su seguimiento se llevo a cabo con una bitácora del protocolo, con la asignación de citas en horarios que retrasen la consulta programada.

Contar con el requisito, de la autorización firmada, de aprobación por ambas partes.

b) Toma de medidas físicas y de laboratorio:

A todos los pacientes que hubieran pasado la primera fases, se les tomó como medidas en el consultorio, (procurando utilizar la misma báscula, y la misma cinta métrica). Pesar y medir a los pacientes (sin zapatos en todas las ocasiones, de igual forma con la estatura).

Se realizaron los cálculos del Índice de Masa Corporal (IMC), el cual se obtiene entre el peso del paciente y la estatura del paciente al cuadrado.

c) Repartición del grupo de seguimiento,

Hubo dos grupos (A y B) de los cuales el grupo A: Grupo metformin 850 mg cada 12 hrs. y Grupo B: placebo.

La repartición de los grupos de se realizó de forma aleatorizada. El placebo utilizado en el estudio fueron cápsulas con grenetina, las cuales aportan un total por capsula de 0.005 kcal.

2°. FASE

a) Llenado de la hoja del protocolo: (anexo)

Anotar todos los puntos importantes expresados por el paciente, al igual que los resultados de laboratorio solicitados.

b) Examen físico

Realizar un examen físico completo. El peso a los pacientes debe ser siempre en la misma báscula (previamente equilibrada y balanceada)

c) Control de consultas

Citar a los pacientes cada mes.

d) Control de laboratorios

Solicitar; química sanguínea en cada caso fue individualizado.

e) Seguimiento de los pacientes

El seguimiento fue de 6 meses

f) Placebo

Se utilizaron cápsulas, con contenido grenetina con un aporte calórico por cápsula del 0.005 kcal.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DE LOS RESULTADOS

Para la formulación y proceso de resultados se empleo la base de datos, que se anexa.

a) Prueba de t de Student (30)

- Se utilizó para muestras del mismo tamaño.

Fórmula de t student:

$$t = \frac{X_1 - X_2}{\sqrt{\frac{S_1^2}{N_1} + \frac{S_2^2}{N_2}}}$$

X_1 = media del grupo placebo

X_2 = media del grupo medicamento

S_1^2 = varianza del grupo placebo

S_2^2 = varianza del grupo medicamento

n-1 = grados de libertad

Resultado estadístico:

a) A los 3 meses de seguimiento:

$X_1 = 31.9$

$X_2 = 28.50$

$S_1^2 = 26.1$

$S_2^2 = 22.70$

t = 5.17

En las tablas el valor para (t) para 0.05 es igual a 1.984 (30)

b) Al término del seguimiento de 6 meses.

$X_1 = 29.70$

$X_2 = 28.32$

$S_1^2 = 25.04$

$S_2^2 = 22.21$

t = 2.13

En las tablas el valor para (t) para 0.05 es igual a 1.984 (30)

RESULTADOS

Se realizó el siguiente estudio desde marzo del 2003 a marzo del 2004. Con un total de 226 pacientes al inicio del estudio, con las siguientes características (Tabla 1), 65% mujeres y 35% hombres con una edad promedio de 41.5 años (rango 20 a 62 años), con una talla (m) en promedio de 1.50 m (rango 1.29 a 1.82 m) y con peso (kg) al inicio del estudio en promedio de 105 kg (rango 70 a 140 kg) . Los cuales fueron divididos de forma aleatoria en dos grupos (grupo metformin n=113 y grupo placebo n=113).

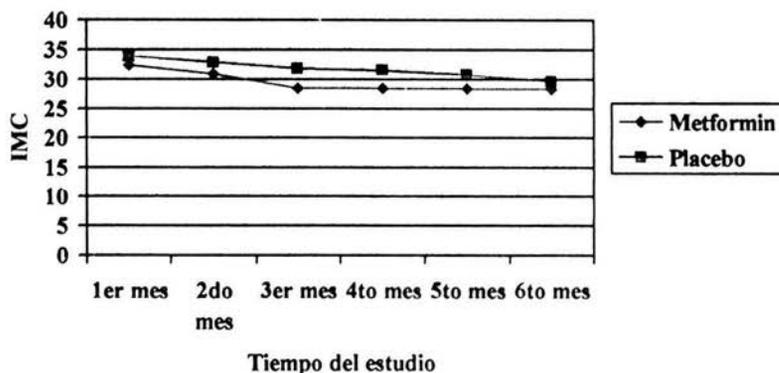
Con una distribución de IMC por grupo, de la siguiente manera: Grupo Metformin 27 a 31.0 un total de 24 pacientes (21.2%); 31.1 a 35.0 un total de 25 pacientes (22.1%); 35.1 a 40 un total de 47 pacientes (41.6%) y 40.1 a 45 un total de 17 pacientes (15.1%). Grupo Placebo 27 a 31.0 un total de 25 pacientes (22.1%); 31.1 a 35.0 un total de 26 pacientes (23%); 35.1 a 40 un total de 44 pacientes (38.9%) y 40.1 a 45 un total de 21 pacientes (18.6%). (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes

Características	Metformin (n=113)	Placebo (n=113)
Sexo F/H No. %	F= 68 (60.2%) M=45 (39.8)	F=79 (69.9%) M=34 (30.1%)
Edad (años)	38+/-18	45+/-17
Talla (m)	1.50 +/-0.31	149 +/- 0.32
Peso (Kg)	100 +/-35	110 +/- 25
Obesidad por IMC		
27 a 31	24 (21.2%)	25 (22.1%)
31.1 a 35	25 (22.1%)	24 (21.2%)
35.1 a 40.0	47 (41.6%)	44 (38.9%)
40.1 a 45.0	17 (15.1%)	20 (17.7%)

El estudio tuvo un seguimiento de 6 meses, al 3er. mes de utilización de metformin hubo una diferencia significativa con el grupo placebo ($p < 0.05$), con una disminución del IMC de 3.4 kg/m² (31.9 vs 28.5 respectivamente).(Gráfica 1)

Gráfica 1. Comportamiento del IMC al principio y al final del protocolo.



La disminución del IMC por grupo fue de la siguiente manera: 27 a 31.0 una disminución del 23%; 31.1 a 35.0 una disminución del 21%; 35.1 a 40.0 una disminución del 20.8% y 40.1 a 45 una disminución del 18.9%. Tabla (2 y 3)

Tabla 2. Disminución del IMC en grupo Metformin*

Grupo por IMC	INICIO	Final	Disminución en %
27 a 31.0	30.5	23.4	23
31.1 a 35.0	33.0	26.7	21
35.1 a 40.0	38.7	30.6	20.8
40.1 a 45	42.2	34.2	18.9

(*)Para la tabla se tomó en cuenta el IMC en promedio de cada grupo, tanto al inicio como al final.

Tabla 3. Disminución del IMC en grupo Placebo*

Grupo por IMC	INICIO	Final	Disminución en %
27 a 31.0	28.6	23.2	18.9
31.1 a 35.0	32.9	26.9	18.2
35.1 a 40.0	37.9	33.0	12.9
40.1 a 45	42.2	36.7	12.4

(*)Para la tabla se tomó en cuenta el IMC en promedio de cada grupo, tanto al inicio como al final.

Los efectos secundarios observados durante el estudio en el grupo que recibió metformin fueron los siguientes: flatulencia 74 pacientes (65%); meteorismo 48 pacientes (42%); diarrea 88 pacientes (78%) y no se observó algún caso de acidosis metabólica.(Tabla 4).

Tabla 4.Efectos secundarios

Efecto secundario	Grupo Metformin (n/%)	Grupo placebo (n/%)
Flatulencia	74 (65%)	0 (0%)
Meteorismo	48 (42%)	0 (0%)
Diarrea	88 (78%)	1 (1%)
Acidosis metabólica	0 (0%)	0 (0%)

Al término del estudio se demostró una disminución significativa del IMC ($p < 0.05$), con una disminución de 1.4 kg/m² (29.70 vs 28.30).

DISCUSIÓN

Según datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA-2000) realizada por la Secretaría de Salud en una población de 40,000 sujetos mayores de 20 años, se observó un aumento en la prevalencia de obesidad siendo del 24.4%, por género hombres 19.4% y mujeres 28.8%, con una edad promedio 42 años. (4). El estudio realizado contó con un total de 226 pacientes al inicio del estudio, con las siguientes características, 65% mujeres y 35% hombres con una edad promedio de 41.5 años (rango 20 a 62 años), características semejantes a la ENSA-2000.

El resultado de este estudio, aleatorizado, controlado demostró que la utilización de metformin proporcionó una disminución significativa de peso con respecto al grupo placebo, con una disminución del IMC (Índice de masa corporal) de 1.4 kg/m² lo que representa 4 kg más de descenso, con respecto a la disminución del IMC fue del 4.5%, que en aquellos pacientes que sólo utilizaron placebo. Con respecto a la experiencia internacional con el uso de metformin cuando se evaluó su efecto en pacientes no diabéticos se encontró una disminución en el peso (9.3%), IMC(9.9%) y resistencia a la insulina (39.28%) similares a las encontradas en pacientes tratados con sibutramina y orlistat (6,7).

Es necesario hacer notar que la disminución del peso en promedio de los pacientes con metformin fue de 20 kg (IMC 20.9%), cumpliendo con los objetivos del estudio que se establecieron al principio que consistía en la disminución del 15%. No obstante el impacto clínico debe ser tomado en cuenta. Ya en el estudio Framingham (Massachusetts) refieren que un peso comprendido entre 90 y 110% del peso deseable, correspondiente a un índice

de masa corporal (IMC) entre 23 a 25 kg/m² superficie corporal, se asociaron con una mortalidad y morbilidad mínima desde el punto de vista cardiopulmonar. (1,2)

Con respecto al tiempo de inicio de efecto del medicamento, este fue a los 3 meses, correspondiendo a la experiencia internacional.

Los pacientes que comienzan la terapia con metformin podrían presentar efectos secundarios en tracto gastrointestinal. Estos incluyen diarrea, meteorismo, anorexia y raramente sabor metálico. (17). En el estudio se encontró con flatulencia el 65%, meteorismo 42%, diarrea 78%. En necesario hacer notar que ninguno de los efectos antes mencionados fueron causa de abandono del estudio. Al término del estudio sólo 5 pacientes del grupo metformin abandonaron el estudio, la causa fue falta de dinero para comprar el medicamento.

A pesar de no indicar una dieta específica, uno de los defectos del estudio fue el seguimiento nutricional, ya que sólo se le solicitaba a los pacientes comer lo que estaban acostumbrados; no obstante algunos pacientes en ambos grupos decidieron por si solos mejorar sus condiciones nutricionales, y como tales circunstancias no se tomaron en cuenta como factores de exclusión, esto explicaría el fenomemo de disminución de peso en el grupo placebo. La dieta baja en carbohidratos produce mayor pérdida de peso (con una diferencia mayor del 4% en la disminución del IMC) que la dieta convencional para los primeros 6 meses; demostrado en un estudio aleatorizado en 63 pacientes con obesidad extrema (IMC >43) (8).

La dieta baja en carbohidratos en comparación con la dieta baja en grasas en pacientes con obesidad severa con una alta prevalencia de diabetes o síndrome metabólico perdieron más peso durante seis meses con la restricción de carbohidratos con una disminución de 10 kg; demostrado en un estudio aleatorizado de 132 pacientes con $IMC > 43$.(9). Por lo que se planea en un futuro controlar las variables nutrición y actividad física para dilucidar con mayor claridad el efecto neto del metformin sobre el IMC.

El grupo de pacientes ubicado en el IMC de 40.1 a 45 con un promedio de 42.2 se logró disminuir el IMC a 34.2 con una disminución del 18.9%, pero siendo el grupo con mayor comorbilidad, consideramos la necesidad de realizar más estudios para definir tal punto.

Para próximos estudios en población mexicana, quedaría por comprobar la diferencia en el control de obesidad de la sibutramina vs. Metformin; así como estudios de complementación tales como la utilización de sibutramina más metformin vs. Sibutramina con placebo.

CONCLUSIONES

Del estudio realizado en un total de 226 pacientes, con seguimiento de 6 meses, podemos concluir lo siguiente:

a)Hubo una disminución con el uso de metformin en el IMC, de los pacientes obesos no diabéticos por lo menos un 15%. Ya que la disminución que se logró durante el estudio fue de un 20.9%.

b)El tiempo mínimo de utilización del medicamento para notar efectos, se encontró a los 3 meses, con datos similares a los reportados en otros estudios.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Odila I. Bermúdez et al. Total and central Obesity among Elderly Hispanics and the association with type 2 diabetes. *Obesity Ressearch* Vol 9, No.8, Agosto 2001.
2. Arterburn, David et al. Obesity. *British Medical Journal*, Vol 322, No7299, Junio 2001.
3. A. Ramos-Carricente. Obesidad, conceptos actuales. Ed Talleres S.A. C.V. pp 1-225, México, Agosto 1995.
4. Encuesta Nacional de Salud (ENSA-2000), Secretaria de Salud, México, D.F.
5. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England Journal of Medicine* 346:393-403, Julio 2002.
6. Gokcel A Gumurdulu and et al. Evaluation of safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 4:49-55, Marzo 2002.
7. Mogul HR et al. Metformin and Carbohydrate-Modified diet: A novel obesity treatment protocol. *Heart Disease*, 3:285-92. Mayo 2001.
8. Gary D.,Foster et al. A randomized trial of a Low-Carbohydrate Diet for Obesity. *New England Journal of Medicine*. 348:2082-90, Mayo 2003.
9. Frederick, Samaha. A low-Carbohidrate as Compared with a Low-Fat Diet in Severe Obesity. *New England Journal of Medicine*. 348:2074-81. Mayo 2003.
10. Kelsey JL. Thompson WD.Evans AS. *Methods in observation epidemiology*.New York:Oxford University Press Inc. 254-284, 1988.
11. Ralph. Mechanism of Metformin Action in Obese and Nonisulin-Dependent Diabetic Subjects.*Jornal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Vol 73, No. 6, 1991.
12. Giugliano.Metformin for obese, insulin treated diabetic patients: improvement in glycemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur J. Clin Pharmacol*, 44:107-112, 1993.
13. Fischer. Actino of metformin on glucose transport and glucose transporter GLUT1 and GLUT4 in great muscle cells from healthy and diabetic rats.*Endocrinology*. Vol 136, 412-420, 1995.
14. Clifford.Metformin.*New England Journal of Medicine*. Vol 334, No. 9, 1996.
15. Michel R.Obesity.*The New England Journal of Medicine*.Vol. 337, No. 6, 1997.
16. Paolisso.Effects of metformin on food intake in obese subjects.*European Journal of Clinical Investigation*.28(6):441-446,1998.

17. UKPDS (UK Prospective Diabets Study). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*. Vol 352, September 12, 1998.
18. Rubio. Metformin para el manejo del paciente obeso con hipertension estudio I. *Medicina Interna de México*, Vol 14, No. 2, marzo-abril, 1998.
19. Lee and Marley. Metformin decrease food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. *Obesity Research*, 6:47 – 53, 1998.
20. Current and Potential Drugs for Treatment of obesity. *Endocrine Reviews*, 20:6; 805-875. 1999.
21. Gutzwiller. Glucagon-like peptide-1: a patient regulator of food intake in humans. *GUT* 1999, 44: 81-86 (January).
22. Avila Santa. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 131(3): 182-8, 1999.
23. Bray GA. Drug treatment of obesity. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 13(19):131-48, 1999.
24. Pasquali. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 85(4):2767-74, 2000.
25. Charles MA. Treatment with metformin of non-diabetic men with hypotension, hypertriglyceridemia and central fat distribution. *Diabetes/Metabolism Research Reviews*, 2000.
26. Mannucci. Effect of Metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese Nondiabetic subjects. *Diabetes Care*, 24: 489-484, 2001.
27. Susan Z. Obesity. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 346, No. 8, 2002.
28. Dmitri, Kirpichnikov. Metformin: Up date. *Annals of Internal Medicine*, Vol 137, No. 1, Jul. 2002.
29. Juan Manuel. El tamaño de muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. *Bol Med Hosp. Infantil de México*. Vol 52, No. 6, Junio de 1995.
30. Norma, Streiner. *BIOESTADÍSTICA*. Ed Harcourt Brace.

ANEXOS

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio del presente escrito declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio "Metformin, monoterapia para el control de peso en pacientes obesos no diabéticos"

Del Dr. Fulgencio Guillermo Diaz Orrostieta
Medico Internista del Hospital General de Ticoman.

Una vez que se me ha proporcionado suficiente información sobre los beneficios de mi participación en este estudio y sobre las posibilidad de complicaciones o riesgos que pueden resultar.

Es de mi conocimiento tambien que sere libre de retirarme de la presente investigación en el momento que asi yo lo desee.

NOMBRE DEL
PACIENTE: _____
FIRMA DE
ACEPTACIÓN: _____
Dirección o datos de
localización: _____

NOMBRE DE
TESTIGO: _____
FIRMA: _____

NOMBRE DE
TESTIGO: _____
FIRMA: _____

REGISTRO DE SEGUIMIENTO DE PACENTES

Nombre del
paciente: _____
Edad: _____
Peso de inicio: _____
Talla: _____

Fecha	Peso	Observaciones

Observaciones del investigador

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL PROTOCOLO

“Metformin para el manejo de pacientes obesos, no diabéticos en el Hospital de Ticoman”.

	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Realización del estructurador	X 2002	X 2002	X 2002	X 2002								
Autorización del protocolo								X 2002	X 2002	X 2002	X 2002	
Recolecta de pacientes	X 2003	X 2003										X 2002
Seguimiento de pacientes	X 2003											
Análisis de los resultados								X 2003				
Formación total del protocolo									X 2003			

VALORES DE T STUDENT A LOS NIVELES DE CONFIANZA DE 0.05 y 0.01

Gl	Nivel de significación			
	Para prueba de una cola		Para prueba de dos colas	
	0.05	0.01	0.05	0.01
1	6.314	31.821	12.706	63.657
2	2.920	6.965	4.303	9.925
3	2.353	4.541	3.182	5.841
4	2.132	3.747	2.776	4.604
5	2.015	3.365	2.571	4.032
6	1.943	3.143	2.447	3.707
7	1.895	2.998	2.365	3.499
8	1.860	2.896	2.306	3.355
9	1.833	2.821	2.262	3.250
10	1.812	2.764	2.228	3.169
11	1.796	2.718	2.201	3.106
12	1.782	2.681	2.179	3.055
13	1.771	2.650	2.160	3.012
14	1.761	2.624	2.145	2.977
15	1.753	2.602	2.131	2.947
16	1.746	2.583	2.120	2.921
17	1.740	2.567	2.110	2.898
18	1.734	2.552	2.101	2.878
19	1.729	2.539	2.093	2.861
20	1.725	2.528	2.086	2.845
21	1.721	2.518	2.080	2.831
22	1.717	2.508	2.074	2.819
23	1.714	2.500	2.069	2.807
24	1.711	2.492	2.064	2.797
25	1.708	2.485	2.060	2.787
26	1.706	2.479	2.056	2.779
27	1.703	2.473	2.052	2.771
28	1.701	2.467	2.048	2.763
29	1.699	2.462	2.045	2.756
30	1.697	2.457	2.042	2.750
40	1.684	2.423	2.021	2.704
60	1.671	2.390	2.000	2.660
120	1.658	2.358	1.980	2.617
∞	1.645	2.326	1.960	2.576

ANEXOS
BASE DE DATOS, QUE SE ENLISTAN LOS PACIENTES
QUE RECIBIERON METFORMIN Y PLACEBO

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Numero de pacientes	Talla (mts)	Peso del inicio	IMC	Peso perdido	IMC final	Tratamiento Metformin	Varianza	Varianza al cuadrado
1	1.59	95	37.5	26.5	27.2	A	-1.12	1.25
2	1.61	72.5	28	15	22.2	A	-6.12	37.45
3	1.5	76.5	34	19	25.5	A	-2.82	7.95
4	1.5	78.7	35	10.5	30.1	A	1.78	3.17
5	1.74	96.8	32	19.5	25.62	A	-2.7	7.29
6	1.52	86.6	37.5	13.5	31.6	A	3.28	10.76
7	1.52	63.5	27.5	14.5	21.2	A	-7.12	50.59
8	1.4	56.8	29	20	18.8	A	-9.52	90.63
9	1.73	109.2	36.5	17	30.8	A	2.48	6.15
10	1.49	96.5	43.5	23	33.1	A	4.78	22.84
11	1.56	87.6	36	11.5	31.3	A	2.98	8.88
12	1.57	101	41	15	35	A	6.68	44.62
13	1.53	78.4	33.5	14.5	27.3	A	-1.02	1.04
14	1.54	73.5	31	15.5	24.4	A	-3.92	15.36
15	1.73	110.6	37	17	31.3	A	2.98	8.88
16	1.73	109	36.5	21	29.5	A	1.18	1.39
17	1.69	114	40	18	33.5	A	5.18	26.83
18	1.67	76.6	27.5	14.5	22.3	A	-6.02	36.24
19	1.66	86.8	31.5	22.5	23.4	A	-4.92	24.2
20	1.71	89.1	30.5	18.5	24.2	A	-4.12	16.97
21	1.72	108	36.5	12.5	32.3	A	3.98	15.84
22	1.71	122.6	42	20	35.1	A	6.78	45.96
23	1.47	83.1	38.5	26.5	26.2	A	-2.12	4.49
24	1.57	80	32.5	20.5	24.1	A	-4.22	17.8
25	1.5	89	39.5	9	35.5	A	7.18	51.55
26	1.56	71.6	29.5	11	25	A	-3.32	11.02
27	1.7	121.4	42	17	36.1	A	7.78	60.52
28	1.5	62	27.5	21.5	18	A	-10.32	106.5
29	1.75	102.6	33.5	19.5	27.1	A	-1.22	1.48
30	1.71	114	39	12	35	A	6.68	44.62
31	1.51	88	38.5	22	29	A	0.68	0.46
32	1.5	90	40	27	28	A	-0.32	0.1
33	1.57	75	30.5	24	20.7	A	-7.62	58.06
34	1.39	74.4	38.5	16.5	30	A	-1.68	2.82
35	1.62	94.5	36	22.5	27.5	A	-0.82	0.67
36	1.74	89	29.5	12	25.5	A	-2.82	7.95
37	1.56	93.5	38.5	13	33.1	A	4.78	22.84
38	1.43	82	40	14.5	33	A	4.68	21.9
39	1.73	105	35	10.5	31.5	A	3.18	10.11
40	1.66	93.5	34	13	29.3	A	0.98	0.96
41	1.64	99.5	37	15.8	31.2	A	2.88	8.29
42	1.72	88.5	30	24.5	21.7	A	-6.62	43.82
43	1.58	92.3	37	11	32.6	A	4.28	18.31
44	1.67	112.6	40.5	15.5	35	A	6.68	44.62
45	1.74	89	29.5	10	26	A	-2.23	4.97
46	1.64	73.7	27.5	16	21.5	A	-6.82	46.51
47	1.66	104.5	38	18	31.4	A	3.08	9.48
48	1.68	91.7	32.5	11	28.6	A	0.28	0.078
49	1.42	77.6	38.5	17	30.1	A	1.78	3.16
50	1.54	77	32.5	18.5	24.7	A	-3.62	13.1
51	1.58	99.6	40	17	33.1	A	4.78	22.84
52	1.45	79	37.5	20	28	A	-0.32	0.1
53	1.64	96.5	36	11	32	A	3.68	13.54
54	1.76	116	37.5	14	33	A	4.68	21.9

55	1.51	77.5	34	12	28.7	A	0.38	0.14
56	1.47	80	37	26.5	25	A	-3.32	11.02
57	1.64	103	38.5	20	31	A	2.68	7.18
58	1.7	111	38.5	14.5	33.5	A	5.18	26.83
59	1.74	96.6	32	20.5	25.4	A	-2.92	8.52
60	1.5	89	39.5	19.5	31	A	2.68	7.18
61	1.71	83	28.5	21	21	A	-7.32	53.58
62	1.46	65	30.5	10	26	A	-2.32	5.38
63	1.54	89	37.5	21	28.6	A	0.28	0.078
64	1.73	110	37	16	31.6	A	3.28	10.75
65	1.52	88	38	28	26	A	-2.32	5.38
66	1.45	70.4	33.5	20	24	A	-4.32	18.66
67	1.42	56	28	15	20.5	A	-7.82	61.15
68	1.59	78	31	23.5	21.7	A	-6.62	43.82
69	1.45	56.7	27	17	19	A	-9.32	86.86
70	1.56	108	44.5	11.5	39.8	A	11.48	131.79
71	1.47	67	31.5	21	21.3	A	-7.02	49.28
72	1.67	80.6	29	20	22	A	-6.32	39.94
73	1.59	105	42	20	34	A	5.68	32.26
74	1.49	71	32	24	21.2	A	-7.12	50.69
75	1.59	103	41	19.5	33.2	A	4.88	23.81
76	1.49	69	31	13.5	25	A	-3.32	11.02
77	1.65	113	41.5	10.5	37.7	A	9.38	87.98
78	1.63	86.3	32.5	21.5	24.4	A	-3.92	15.36
79	1.56	82.6	34	19.5	26	A	-2.32	5.38
80	1.47	86.4	40	21	30.2	A	1.88	3.53
81	1.69	88.35	31	20	24	A	-4.32	18.66
82	1.62	98.3	37.5	18	30.7	A	2.38	5.66
83	1.55	69.7	29	20	20.6	A	-7.72	59.59
84	1.72	93	31.5	26.5	22.4	A	-5.92	35.04
85	1.7	107	37	20.5	30	A	1.68	2.82
86	1.69	104	36.5	14.5	31.1	A	2.78	7.72
87	1.6	105	41	24.5	31	A	2.68	7.18
88	1.46	96	45	20	35.6	A	7.28	52.99
89	1.48	82	37.5	21.5	27.7	A	-0.62	0.38
90	1.46	86	40.5	21.5	30.4	A	2.08	4.32
91	1.51	85.5	37.5	14.5	31.1	A	2.78	7.72
92	1.63	108.7	41	19.5	33.6	A	5.28	27.87
93	1.48	86.5	39.5	25	28	A	-0.32	0.1
94	1.75	104	34	24	26.1	A	-2.22	4.92
95	1.45	91	43.5	25	31.6	A	3.28	10.75
96	1.48	74.5	34	20	25	A	-3.32	11.02
97	1.71	80.3	27.5	18.5	21.2	A	-7.12	50.69
98	1.42	84.4	42	22	31	A	2.68	7.18
99	1.51	91.2	40	17.5	32.3	A	3.98	15.84
100	1.78	116	37.5	20	31	A	2.68	7.18
101	1.62	88	33.5	23	25	A	-3.32	11.02
102	1.63	85	32	14.5	26.5	A	-1.82	3.31
103	1.75	95	31	22.5	24	A	-4.32	18.66
104	1.49	85.5	38.5	18	30.4	A	2.08	4.32
105	1.49	89	40	16	32.8	A	4.48	20.07
106	1.51	77.5	34	21	24.8	A	-3.52	12.39
107	1.64	96.5	36	18.5	29	A	0.68	0.46
108	1.46	67	31.5	14.5	24.7	A	-3.62	13.1
109	1.79	120	37.5	21	31	A	2.68	7.18
110	1.55	108	45	24	35	A	6.68	44.62

107	1.64	96.5	36	18.5	29	A	0.68	0.46
108	1.46	67	31.5	14.5	24.7	A	-3.62	13.1
109	1.79	120	37.5	21	31	A	2.68	7.18
110	1.55	108	45	24	35	A	6.68	44.62
111	1.54	87.7	37	18	29.4	A	1.08	1.16
112	1.77	130	41.5	20	35	A	6.68	44.62
113	1.86	134.6	38.9	24	32	A	3.68	13.54

GRAN MEDIA
ES DE 28.32

Varianza total
 $S^2=22.21$

Numero de pacientes	Talla (mts)	Peso del inicio	IMC	Peso perdido	IMC final	Tratamiento Placebo	Varianza	Varianza al cuadrado
1	1.72	115	39	13.5	34.4	B	4.7	22.09
2	1.49	90	40.5	17	33	B	3.3	10.89
3	1.55	92.4	38.5	22	29	B	-0.7	0.49
4	1.45	62	29.5	27	17	B	-12.7	161.29
5	1.55	66	27.5	24	17.5	B	-12.2	148.84
6	1.58	82.2	33	21	24.6	B	-5.1	26.01
7	1.45	93.5	44.5	20	35	B	5.3	28.09
8	1.54	87.7	37	20.5	28.4	B	-1.3	1.69
9	1.64	84.4	31.5	18.5	24.6	B	-5.1	26.01
10	1.44	62.2	30	11	24.7	B	-5	25
11	1.43	75.5	37	14.5	29.9	B	0.2	0.04
12	1.47	86.6	41	20	31.8	B	2.1	4.41
13	1.68	91.7	32.5	12.5	28	B	-1.7	2.89
14	1.59	78.1	31	14	25.4	B	-4.3	18.49
15	1.53	79.6	34	10	29.7	B	0	0
16	1.53	86.6	37	10	32.7	B	3	9
17	1.57	92.2	37.5	19.5	29.6	B	-0.1	0.01
18	1.44	70.4	34	15.5	26.5	B	-3.2	10.24
19	1.63	72.9	27.5	23	18.8	B	-10.9	118.81
20	1.58	89.6	36	20.5	27.8	B	-1.9	3.61
21	1.47	83.1	38.5	26.5	26.2	B	-3.5	12.25
22	1.67	104.2	37.5	25.5	28.3	B	-1.4	1.96
23	1.66	78.4	28.5	14.5	23.2	B	-6.5	42.25
24	1.61	98.4	38	15	32.2	B	2.5	6.25
25	1.7	92.5	32	20.5	24.9	B	-4.8	23.04
26	1.52	93.5	40.5	21	31.4	B	1.7	2.89
27	1.51	74.1	32.5	23.5	22.2	B	-7.5	56.25
28	1.69	118.3	41.5	26.5	32.2	B	2.5	6.25
29	1.55	96	40	20.5	31.5	B	1.8	3.24
30	1.49	99.9	45	11	40	B	10.3	106.09
31	1.75	116.3	38	24.5	30	B	0.3	0.09
32	1.53	70.2	30	14.5	23.8	B	-5.9	34.81
33	1.65	75	27.5	17	21.2	B	-8.5	72.25
34	1.46	89.5	42	12.5	36.13	B	6.43	41.34
35	1.69	94	33	12.5	28.6	B	-1.1	1.21
36	1.48	87.2	39.8	20	31	B	1.3	1.69
37	1.45	91.4	43.5	18	35	B	5.3	28.09
38	1.71	87.6	30	14	25.2	B	-4.5	20.25
39	1.42	68.3	34	18.5	25	B	-4.7	22.09
40	1.51	93.5	41	12.5	35.5	B	5.8	33.64
41	1.49	91	41	14.5	34.5	B	4.8	23.04
42	1.4	82.3	42	10	36.9	B	7.2	51.84
43	1.54	89.8	37.5	12.5	32.2	B	2.5	6.25
44	1.48	71.2	32.5	18.5	24	B	-5.7	32.49
45	1.68	125.5	44.5	19.5	37.6	B	7.9	62.41
46	1.71	114	39	10.5	35.4	B	5.7	32.49
47	1.41	77.5	39	15.5	31.2	B	1.5	2.25
48	1.55	76.8	32	18	24.5	B	-5.2	27.04
49	1.61	101	39	15	33.2	B	3.5	12.25
50	1.7	105.5	36.5	15	31.3	B	1.6	2.56
51	1.44	72.5	35	13	28.7	B	-1	1
52	1.75	91.8	30	12.5	25.9	B	-3.8	14.44
53	1.61	112.7	43.5	23	34.6	B	4.9	24.01
54	1.46	85.2	40	8.5	36	B	6.3	39.69

55	1.65	110	40.5	13	35.7	B	6	36
56	1.47	64.8	30	12.5	24.2	B	-5.5	30.25
57	1.6	96	37.5	6.5	35	B	5.3	28.09
58	1.52	75	32.5	14.5	26.2	B	-3.5	12.25
59	1.73	88.2	29.5	9	26.5	B	-3.2	10.24
60	1.7	116	40	17	34.1	B	4.4	19.36
61	1.53	69	29.5	13.5	23.7	B	-6	36
62	1.45	85	40.5	14	33.8	B	4.1	16.81
63	1.6	70.4	27.5	16	21.2	B	-8.5	72.25
64	1.72	109	37	11.5	33.1	B	3.4	11.56
65	1.67	107	38.5	11	34.5	B	4.8	23.04
66	1.69	111	39	10.5	35.3	B	5.6	31.36
67	1.75	101	33	7.5	30.5	B	0.8	0.64
68	1.65	75	27.5	16.5	21.4	B	-8.3	68.89
69	1.54	79.4	33.5	19	25.5	B	-4.2	17.64
70	1.65	99.3	36.5	18	29.9	B	0.2	0.04
71	1.55	98.4	41	22.5	31.7	B	2	4
72	1.6	70.4	27.5	13	22.4	B	-7.3	53.29
73	1.63	95.4	36	14	30.7	B	1	1
74	1.77	141	45	11	41.5	B	11.8	139.24
75	1.49	75.5	34	16.5	26.6	B	-3.1	9.61
76	1.78	87.1	27.5	13.5	23.2	B	-6.5	42.25
77	1.47	90.7	42	16	34.6	B	4.9	24.01
78	1.59	93.2	37	10.5	32.8	B	3.1	9.61
79	1.53	73.7	31.5	10.5	27	B	-2.7	7.29
80	1.57	89.8	36.5	7	33.7	B	4	16
81	1.53	89	38	9	34.1	B	4.4	19.36
82	1.57	67.7	27.5	11	23	B	-6.7	44.89
83	1.67	90.3	32.5	16.5	26.6	B	-3.1	9.61
84	1.5	82.1	36.5	12.5	31	B	1.3	1.69
85	1.71	108	37	15.5	31.7	B	2	4
86	1.44	79.7	38.5	10.5	33.4	B	3.7	13.69
87	1.52	69.3	30	8	26.5	B	-3.2	10.24
88	1.62	72	27.5	14	22.1	B	-7.6	57.76
89	1.65	84.3	31	13.5	26	B	-3.7	13.69
90	1.69	108.3	38	11	34.1	B	4.4	19.36
91	1.62	105	40	9	36.6	B	6.9	47.61
92	1.46	68.1	32	10	27.3	B	-2.4	5.76
93	1.51	83.2	36.5	8.5	32.8	B	3.1	9.61
94	1.53	66.7	28.5	10.5	24	B	-5.7	32.49
95	1.53	93.6	40	12	35	B	5.3	28.09
96	1.52	63.5	27.5	9	23.6	B	-6.1	37.21
97	1.39	67.5	35	12.5	28.5	B	-1.2	1.44
98	1.48	72.3	33	10.5	28.2	B	-1.5	2.25
99	1.47	90.7	42	14	35.5	B	5.8	33.64
100	1.67	103	37	15	31.6	B	1.9	3.61
101	1.74	121	40	12.5	36	B	6.3	39.69
102	1.65	105	38.5	13.5	33.5	B	3.8	14.44
103	1.73	109	36.5	10.5	33	B	3.3	10.89
104	1.49	61	27.5	12.5	22	B	-7.7	59.29
105	1.77	86	27.5	5	25.9	B	-3.8	14.44
106	1.6	72	28	14	22.5	B	-7.2	51.84
107	1.72	84	28.5	6	26.4	B	-3.3	10.89
108	1.68	89	31.5	10	28	B	-1.7	2.89
109	1.61	96	37	13	32	B	2.3	5.29
110	1.73	109	36.5	15	31.5	B	1.8	3.24

107	1.72	84	28.5	6	26.4	B	-3.3	10.89
108	1.68	89	31.5	10	28	B	-1.7	2.89
109	1.61	96	37	13	32	B	2.3	5.29
110	1.73	109	36.5	15	31.5	B	1.8	3.24
111	1.78	120	38	17	32.6	B	2.9	8.41
112	1.59	84.4	33.5	12	28.7	B	-1	1
113	1.64	87.1	32.5	7	30	B	0.3	0.09

GRAN MEDIA
ES DE 29.70

Varianza de
 $S^2=25.04$