



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

“DISMINUCIÓN DE PESO CORPORAL Y CONTROL GLICÉMICO A
4 SEMANAS CON RIMONABANT EN PACIENTES
PREDIABÉTICOS DE LA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA
DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD.
ESTUDIO PILOTO”

TÉISIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
PRESENTA
DR. FELIPE RODRÍGUEZ GARCÍA

ASESOR
DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

MÉXICO, D. F.

2008





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. CARLOS FERNANDO DÍAZ ARANDA

DIRECTOR

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y ASESOR DE LA TÉSIS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos, por ayudarme a ser cada día mejor persona y mejor profesionalista y por brindarme siempre su amor y apoyo.

A Rubén, Lorena, Elizabeth y Guadalupe, por su amistad y apoyo incondicional.

A mis maestros Dr. Cesar Alejandro Arce Salinas, Dr. Daniel Muro Cruz, Dr. Miguel Antonio Delgado Toledano, Dr. Andrés Lupián Sánchez, Dr. Miguel Ángel Falcón, Dr. Jorge Andrés Calderón y Dra. Adriana Hernández Alarcón, por que sin su ayuda y guía, la culminación de esta especialidad, hubiera sido más difícil.

ÍNDICE

PORTADA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

HIPÓTESIS DE TRABAJO

OBJETIVOS

DISEÑO EXPERIMENTAL

MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS DISCUSIÓN

BIBLIOGRAFÍA

DISMINUCIÓN DE PESO CORPORAL Y CONTROL GLUCÉMICO A 4 SEMANAS CON RIMONABANT EN PACIENTES PREDIABÉTICOS DE LA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL CENTRAL SUR. ESTUDIO PILOTO

Felipe Rodríguez-García, José I. Gómez-Vargas, Cesar A. Arce-Salinas. Servicio de Medicina interna del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos

Introducción. La prevalencia de obesidad en México se ha incrementado de manera significativa en los últimos años, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. La obesidad se ha ligado a la resistencia a la insulina, mediante el sistema endocanabinoide recientemente descrito. El objetivo de este estudio fue evaluar en el corto plazo (4 semanas), si existe mejoría de la glucosa de ayuno en pacientes pre diabéticos con sobrepeso y obesidad que utilizan Rimonabant *versus* quienes realizan dieta y ejercicio.

Material y Métodos. Se trató de un ensayo clínico abierto. Se incluyeron 30 pacientes (15 grupo Rimonabant y 15 grupo dieta y ejercicio), con características similares al inicio del estudio. Se evaluaron inicialmente con glucosa en ayuno, insulina en ayuno, HOMA-IR, peso, IMC, circunferencia de cintura y cadera, triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL. Después de 4 semanas de haber iniciado la intervención se tomaron controles de glucosa en ayuno, peso y circunferencia de cintura y cadera.

Análisis estadístico. Las variables continuas se analizaron con medias y desviaciones estándar. Para determinar diferencias entre los grupos se utilizó U de Mann-Whitney.

Resultados. No hubo diferencia entre los grupos, para ninguna de las variables estudiadas en este período (peso corporal ($p=0.8$), glucemia de ayuno ($p=0.4$),

variación del IMC ($p=0.7$), disminución de la circunferencia de cintura ($p=0.5$) y disminución de la circunferencia de cadera ($p=0.9$).

Conclusiones.

El empleo de Rimonabant en el tratamiento del síndrome metabólico *versus* las modificaciones del estilo de vida en pacientes pre diabéticos, no mostró diferencias en 4 semanas de intervención, sobre el nivel de glucosa sérica en ayunas o las modificaciones en las circunferencias de cintura y cadera. Hace falta incrementar el tamaño de la muestra y tener un período de seguimiento más largo para observar alguna diferencia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hoy en día, sabemos que la obesidad está ligada con la resistencia a la insulina, y que esta última se encuentra íntimamente relacionada con la cantidad de tejido adiposo intra-abdominal. Los efectos de Rimonabant 20 mg (un inhibidor selectivo de los receptores endocannabinoides tipo 1), se han evaluado en cuatro ensayos clínicos multicéntricos (**RIO-Diabetes**¹¹, **RIO-Lipids**¹², **RIO-Europe**¹³, **RIO-North America**¹⁴), con más de 6,600 pacientes por un periodo de hasta 2 años. Los resultados de estos estudios demostraron un efecto benéfico sobre los factores de riesgo cardiometabólico (obesidad abdominal, colesterol-HDL (C-HDL), triglicéridos (TG), presión arterial (PA) y HbA1c en pacientes diabéticos), en un plazo no mayor a 4-12 semanas^{15,16,17}; sugiriendo que Rimonabant puede prevenir o retardar el inicio de diabetes mellitus en sujetos pre diabéticos al disminuir la resistencia periférica a la insulina.

De aquí surge el siguiente cuestionamiento:

¿El empleo de Rimonabant en pacientes pre diabéticos con sobrepeso y obesidad, disminuye el peso corporal y mejora el control glicémico (medido con glucosa de ayuno) en un período de 4 semanas?

¹¹ André J Scheen, Nick Finer, Priscilla Hollander, Michael D Jensen, Luc F Van Gaal, for the RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of Rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *The Lancet* 2006;368:1660-1672

¹² Jean-Pierre Després, Ph.D., Alain Golay, M.D., Lars Sjöström, M.D., Ph.D., for the Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of Rimonabant on Metabolic Risk Factors in Overweight Patients with Dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;357:2121-2134

¹³ Luc F Van Gaal, Aila M Rissanen, André J Scheen, Olivier Ziegler, Stephan Rössner, for the RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker Rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *The Lancet* 2005;365:1389-1397

¹⁴ F. Xavier Pi-Sunyer, MD; Louis J. Aronne, MD; Hassan M. Heshmati, MD; Jeanne Devin, MS; Julio Rosenstock, MD; for the RIO-North America Study Group. Effect of Rimonabant, a Cannabinoid-1 Receptor Blocker, on Weight and Cardiometabolic Risk Factors in Overweight or Obese Patients. RIO-North America: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2006;295:761-775

¹⁵ Després JP, Golay A, Sjöström L et al. Effects of Rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353:2121–34.

¹⁶ Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF. Effects of Rimonabant on body weight, glucose control and cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes. *The Lancet* 2007;369:554-555

¹⁷ Marie-Laurence Lambert, Dominique Roberfroid, Joan Vlayen. Rimonabant in obese patients with type 2 diabetes. *The Lancet* 2007;369:553

MARCO TEÓRICO

Antecedentes.

La prevalencia de obesidad se ha incrementado sustancialmente en las últimas décadas en México. La prevalencia de obesidad en adultos entre 20 y 69 años de edad, se incrementó de 19.5% a 24.2% en hombres y de 28.9% a 34.5% en mujeres, en solo seis años y la prevalencia de obesidad abdominal en México es de 63.8% en hombres y 83.6% en mujeres (con el criterio de la SSA de perímetro abdominal >90 en hombres y >80 en mujeres), de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006).¹

Un estudio realizado en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, demostró una mayor prevalencia de obesidad en sus derechohabientes con respecto a la población general.²

El International Obesity Taskforce estima que hoy en día existen al menos 1.1 billones de adultos con sobrepeso, incluyendo 312 millones de obesos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), describe a la obesidad como un problema creciente de salud pública, con mayor incremento en los países menos desarrollados alcanzando el sexto lugar como factor de riesgo cardiometabólico para eventos vasculares cardíacos. El problema del sobrepeso y la obesidad han alcanzado un reconocimiento global solo durante la última década, al contrario del bajo peso y la desnutrición.

La OMS acepta actualmente que el Índice de Masa Corporal (IMC) de $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ es anormal; mientras que el exceso de peso se clasifica como obesidad cuando el IMC es $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

El riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y dislipidemia se incrementa desde un IMC de 21 kg/m^2 , por lo tanto se reduce la expectativa de vida y mayormente peligran la salud y la economía social.

En un estudio de Long et al, en pacientes con obesidad y alteraciones en el metabolismo de la glucosa de tipo intolerancia a la glucosa, se encontró que la disminución de peso corporal disminuyó hasta 30 veces la tasa de progresión a diabetes mellitus tipo 2 durante un seguimiento de 4.8 ± 2.5 años posteriores a su inclusión en el estudio. Los resultados sugieren que, el hecho de disminuir el peso corporal influye de manera positiva en el metabolismo de la glucosa, disminuyendo la progresión de la enfermedad.³

Wing et al, en su estudio de intervención en individuos con sobrepeso e historia familiar de diabetes mellitus observó que las modificaciones de dieta y ejercicio asociadas a la disminución de peso corporal se observan en los primeros 6 meses de tratamiento y que a largo plazo no difieren de manera significativa y sugirió que una disminución de 4.5 ± 3.2 kg de peso corporal puede disminuir la incidencia de diabetes mellitus en un 30%.⁴

James et al, en su estudio del efecto de la sibutramina en la pérdida de peso demostró que la disminución de por lo menos 5% de peso corporal tiene un efecto benéfico en las cifras de C-HDL, TG y disminuye el riesgo de desarrollo de DM e HAS en un seguimiento de 2 años, con efecto clínico máximo observable en los primeros 3-6 meses de tratamiento.⁵

Fujioka et al, demostraron que la reducción de peso corporal de 5% de peso corporal tuvo efectos benéficos en las cifras de C-HDL y TG y que la reducción de 10% de peso corporal tenía un efecto similar. Observó también la disminución de casi un punto porcentual en la HbA1c a las 12 semanas en los pacientes diabéticos y obesos.⁶

Un estudio con modificaciones del estilo de vida *versus* uso de metformina o su combinación, demostró que el uso combinado de estas estrategias, disminuía la incidencia de diabetes mellitus en uno de cada siete pacientes en un lapso de tres años.⁷

Se han empleado múltiples estrategias para disminuir la progresión de diabetes mellitus en pacientes con estados pre diabéticos y para mejorar el control glicémico en pacientes obesos diabéticos. Dentro de las más importantes se encuentra la disminución del peso corporal, para lo que se han empleado diversos medicamentos con igual diversidad de mecanismos de acción. Un ejemplo es el uso de sibutramina, la cual ha mostrado mejorar los niveles de glucosa en pacientes diabéticos obesos e incluso disminuir las dosis de metformina en los mismos; desconociendo si la disminución en el hipoglucemiante se debe directamente a un efecto farmacológico o a la modificación del peso corporal.⁸

Las investigaciones realizadas hasta el momento justifican el empleo de estrategias para la disminución de peso corporal en pacientes diabéticos con obesidad y sobrepeso, pero no existen estudios en pacientes pre diabéticos en estas mismas condiciones.⁹

El criterio de obesidad abdominal utilizado por el NCEP/ATP III, hace referencia a la circunferencia abdominal >102 cm para hombres y >88 cm para mujeres¹⁰. Mientras datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006), realizada en México sugieren tomar valores de >90 cm en hombres y >80 cm en mujeres para su diagnóstico.

Los medicamentos para el tratamiento de la obesidad están aprobados actualmente para su uso en adultos con $IMC \geq 27$ kg/m^2 mas condiciones médicas relacionadas a la obesidad (resistencia a la insulina, hipertensión arterial, dislipidemia, aterogénesis) o un $IMC \geq 30$ kg/m^2 en ausencia de tales condiciones.

Tratamientos no farmacológicos para pérdida de peso

Únicamente una tercera parte de las personas que intentan disminuir su peso corporal, disminuye su ingesta calórica e incrementa la actividad física de manera simultánea, a pesar de la recomendación de que su combinación es la estrategia más efectiva. Muchos estudios demuestran que los adultos obesos pueden perder cerca de 0.5 kg por semana, disminuyendo su ingesta calórica entre 500 a 1000 Kcal por debajo de su requerimiento para mantenimiento de su peso actual. La restricción calórica más agresiva con el uso de dietas bajas en calorías (1000 Kcal/d), incrementan la rapidez en la pérdida de peso pero no tienen éxito en el mantenimiento a largo plazo de la reducción de peso, debido a la falta de apego dietético. Aunque agregar ejercicio a la restricción calórica mínima incrementa la pérdida de peso durante la fase aguda de la pérdida de peso, parece ser el componente principal del mantenimiento a largo plazo de la pérdida de peso; por lo que estas dos estrategias deben combinarse en todos

los pacientes. Los tratamientos conductuales ayudan a las personas obesas a desarrollar respuestas adaptativas de pensamiento, hábitos dietéticos y actividad física que les aseguren disminuir su peso corporal y evitar la reganancia del mismo. Las personas que combinan la restricción calórica y el ejercicio con la terapia conductual pueden esperar disminuir de un 5 a 10% de peso corporal en un período de cuatro a seis meses. Aunque la mayoría de las personas percibe esta discreta disminución de peso como insuficiente, esta es adecuada para mejorar muchas condiciones metabólicas relacionadas con la obesidad.

Historia de la farmacoterapia en Obesidad

Por muchos años, la obesidad fue evaluada como una falla moral o una psicopatología. Con el advenimiento de las terapias conductuales para la obesidad en los años sesentas, se incrementó la esperanza de la modificación de los malos hábitos alimenticios y la poca actividad física, esperando que esta estrategia los llevara a una disminución sostenida de la pérdida de peso.

Los medicamentos para el tratamiento de la obesidad fueron propuestos como terapia coadyuvante durante períodos cortos, mientras se esperaba que el individuo adquiriera las habilidades necesarias para continuar con la pérdida de peso hasta alcanzar su “peso ideal”, y mantuviera esta reducción de manera indefinida. Desafortunadamente, tal estrategia de tratamiento por períodos cortos probó no ser exitosa.

El paradigma del tratamiento de la obesidad se rompió en 1992 con la publicación de los estudios de Weintraub et al., que informaban de la eficacia de la combinación de la terapia conductual y dos medicamentos con diferentes

mecanismos de acción – fenfluramina y fentermina. Estos estudios encontraron que la pérdida de peso podría mantenerse por períodos prolongados de hasta tres y medio años si se continuaba con farmacoterapia. Aunque las muestras de pacientes fueron pequeñas, la idea detrás de esta estrategia – que la obesidad debería ser tratada en la misma forma que otras enfermedades crónicas que pueden aminorarse a través del uso prolongado de medicamentos – difirió dramáticamente de aquellas estrategias prevalentes en la época. Los resultados sugirieron que el uso a largo plazo de medicamentos para disminuir el peso corporal, agrega a las modificaciones en el estilo de vida y los cambios dietéticos y conductuales una herramienta útil para que los pacientes se adhieran a las modificaciones del estilo de vida, cambios dietéticos y conductuales necesarios para mantener la reducción de peso.

Aunque los primeros medicamentos empleados en el tratamiento de la obesidad fueron retirados del mercado por sus efectos graves cardíacos, se había aprendido una importante lección: la obesidad podía y debía ser tratada como una condición crónica que requiere de cuidados médicos continuos.

En la tabla 1 se resumen los medicamentos empleados en el tratamiento de la obesidad, sus dosis, mecanismo de acción y principales contraindicaciones.

Tabla 1 Fármacos empleados en el tratamiento de la obesidad

Nombre Genérico	Mecanismo de acción	Dosis	Interacciones medicamentosas	Contraindicaciones
Benzfetamina	NA	25-50 mg 1-3 veces/d	IMAOs, guanetidina, estimulantes SNC, alcohol, antidepresivos tricíclicos	Hipertensión, enfermedad cardiovascular avanzada, hipertiroidismo, glaucoma, historia de abuso de drogas ilícitas
Fendimetrazina	NA	17.5-70 mg 2-3 veces /d	Lo mismo que benzfetamina	Lo mismo que benzfetamina
Fentermina	NA	18.75-37.5 mg/d	Lo mismo que benzfetamina	Lo mismo que benzfetamina
Fertermina resina	NA	15-30 mg/d	Lo mismo que benzfetamina	Lo mismo que benzfetamina
Dietilpropion	NA	25 mg 3 veces/d	Lo mismo que benzfetamina	Lo mismo que benzfetamina
Sibutramina	NA serotoninérgico	5-15 mg/d	ISRSs, IMAOs, anorexígenos centrales, sumatriptán, dextrometorfan, dihidroergotamina, meperidina, pentazocina, fentanyl, litio, triptófano	Hipertensión descontrolada, alteración renal grave, disfunción hepática grave, glaucoma de ángulo estrecho, historia de abuso de drogas ilícitas, enfermedad arterial coronaria, falla cardíaca congestiva, arritmias, infarto
Orlistat	Inhibidor de lipasa	120 mg 3 veces/d	Ciclosporina	Síndrome de mala absorción de colestasis
Rimonabant	Inhibidor receptor CB1	20 mg/d	No se han comprobado	Depresión, no existen estudios en embarazadas

NA: noradrenérgico, CB1: receptor canabinoide tipo 1, ISRSs: inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, IMAOs: inhibidores de la monoamino oxidasa

El tejido adiposo antes considerado un inerte depósito energético, se reconoce ahora como un órgano endocrino/paracrino que ayuda en la regulación múltiples funciones metabólicas como el nivel de la glucosa plasmática, el metabolismo de los lípidos, la concentración de insulina y la presencia de síndrome metabólico.

Sistema Endocanabinoide

El uso de la marihuana con fines terapéuticos se describió en el año 2.600 a.c. por el emperador chino Huang Ti, quien recomendó su uso en dolores articulares, menstruales y cólicos abdominales. Sólo hasta el siglo XIX se inició su utilización en países occidentales y desde 1964 se recomendó como antiemético y orexígeno en pacientes con cáncer y posteriormente en

pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. En 1964, Gaoni y colaboradores identificaron el compuesto activo de la marihuana, el Δ^9 -tetrahidrocanabinol (THC), pero fue en 1988 luego del descubrimiento de su receptor en el cerebro de ratas, cuando se inició el estudio de su fisiología. Posteriormente, se describieron y se clonaron los receptores canabinoides (CB) y se avanzó en el conocimiento de los agonistas endógenos, de los antagonistas sintéticos del receptor CB1 y su posible utilización con fines terapéuticos.

Dentro de los canabinoides endógenos (endocannabinoides) se destaca la anadamida o N-araquidoniletanolamina (AEA) identificada a partir de extractos lipídicos cerebrales, pero cuya célula productora en el sistema nervioso central no se ha identificado. Otro compuesto endógeno importante es el 2-araquidonilglicerol (2-AG) que es agonista del receptor canabinoide tipo 2 (CB2) y ejerce poca actividad sobre CB1. Este compuesto se encuentra en el cerebro en mayor concentración que la anadamida, pero tiene menor vida media ya que se degrada rápidamente a través de esterasas.

Los endocannabinoides son sustancias derivadas de ácidos grasos que provienen de la remodelación de la membrana celular. La biosíntesis de la anadamida se inicia por acción de la enzima N-aciltransferasa, que produce N-acilfosfatidiletanolamida, la cual por acción de la N-araquidonilfosfatidiletanolamina fosfolipasa D, genera una familia de compuestos conocidos como araquidonilgliceroletanolaminas, la cual incluye al 2-AG y a la anadamida. Otras sustancias que hacen parte de las FAE son la palmitoiletanolamida, la oleilamida, que es inductora de sueño, y la oleiletanolamida, que actúa como anorexígena. Las dos últimas no tienen actividad intrínseca sobre los

receptores canabinoides tipo 1 ó 2, por lo que no se consideran endocannabinoides. La anadamida es metabolizada principalmente en neuronas post-sinápticas, mientras el 2-AG se localiza a nivel pre-sináptico.

La anadamida es degradada por acción de la ácido graso amidohidrolasa (FAAH) y genera ácido graso y etanolamida, sustancias cuantificables en plasma. El 2-AG es degradado por la acción de la monoacilglicerolipasa (MAGL) y de la FAAH, y genera glicerol y ácido araquidónico. Una particularidad que caracteriza a los endocannabinoides es la incapacidad de ser almacenados en las terminales nerviosas, por lo que no se consideran neurotransmisores propiamente dichos, sino que su producción y liberación ocurren «a necesidad», generando un estado tónico en sus niveles. Lo anterior, unido al hecho de su acción a distancia, determina que los endocannabinoides sean considerados más como sustancias con comportamiento hormonal que como neurotransmisores. En verdad, en estado basal, el sistema endocanabinoide es silente, pero se activa frente a situaciones de estrés.

En 1990 se clonó el primero de los dos tipos de receptores de cannabinoides endógenos identificados hasta el momento. El THC actúa sobre el CB1, el cual se expresa esencialmente en el sistema nervioso central a nivel de ganglios basales, cerebelo, hipocampo y corteza cerebral. También se ha identificado el CB1 en el sistema nervioso periférico y en adipocitos de grasa epididimal. El CB2 fue identificado en células y tejidos del sistema inmune.

En general, los endocannabinoides estimulan la activación de proteínas G que en su mayoría inhiben la activación de adenilatociclasa, al reducir la concentración de AMPc interfiriendo con la actividad de la proteincinasa

dependiente de AMPc (PKA), además de activar la proteincinasa dependiente de activación por mitógenos (MAPK).

Los efectos sobre el metabolismo lipídico de los endocannabinoides pueden explicarse parcialmente a través del derivado oleiletanolamina el cual, a pesar de ser similar a la anadamida, no activa los receptores de cannabinoides, sino al receptor del agonista del proliferador de peroxisomas tipo alfa (PPAR α). La interacción OEA-PPAR α genera la reducción de triacilgliceroles de forma similar a los fibratos.

¹ Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.

² Flores Zaleta J Fernando. Prevalencia de dislipidemia en el perfil de salud en empleados de Petróleos Mexicanos. Tesis de titulación HCSAE, Petróleos Mexicanos

³ SD Long, K O'Brien, KG MacDonald, et al. Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes. A longitudinal interventional study. *Diabetes Care*, 1994;17:372-375

⁴ Wing RR, Vendith E, Jakicic JM, et al. Lifestyle Intervention in Overweight Individuals with a Family History of Diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:350-359

⁵ James WP, Astrup A, Finer N, et al. Effect of Sibutramine on weight maintenance after weight loss : a randomized trial. *Lancet* 2000;356:2119-2125

⁶ Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, et al. Weight loss with sibutramina improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:175-187

⁷ Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403

⁸ Mc Nulty S, Ur E, Williams G. A Randomized Trial of Sibutramine in the Management of Obese Type 2 Diabetic Patients Treated with Metformin. *Diabetes Care* 2003;26:125-131

⁹ Reaven GM. Importance of Identifying the Overweight Patient Who Will Benefit the Most by Losing Weight. *Ann Intern Med* 2003;138:420-423

¹⁰ Grundy SM et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004; 110:227-239.

OBJETIVOS

El objetivo primario del estudio fue demostrar que el empleo de Rimonabant en pacientes pre diabéticos con sobrepeso y obesidad disminuye el peso corporal y mejora el control glicémico (medido con glucosa de ayuno) en un período de 4 semanas. Estudio piloto.

Los objetivos secundarios estuvieron en relación a la mejoría del síndrome metabólico, disminución de la circunferencia de cintura y cadera, nivel sérico de colesterol HDL y triglicéridos y variaciones en la frecuencia cardíaca y presión arterial. Otro objetivo secundario fue determinar la prevalencia de depresión en este grupo de pacientes.

JUSTIFICACIÓN

La obesidad está ligada a la resistencia a la insulina, de manera directamente proporcional a la cantidad de tejido adiposo intra-abdominal. Rimonabant, un inhibidor selectivo de los receptores endocannabinoides tipo 1, ha demostrado un efecto benéfico sobre los factores de riesgo cardiometabólico (obesidad abdominal, C-HDL, TG, presión arterial y niveles de HbA1c), en un plazo no mayor a 4-12 semanas en pacientes con obesidad y diabetes mellitus. Hasta el día de hoy, se han evaluado más de 6,600 pacientes en ensayos clínicos multicéntricos, por un periodo hasta de 2 años. Los estudios **RIO-Diabetes**, **RIO-Lipids**, **RIO-Europe**, **RIO-North America**, cuyo objetivo primario era determinar la disminución de peso corporal y la disminución de la circunferencia de cintura y cadera, no

aportan información suficiente en relación al efecto directamente relacionado con el medicamento o la disminución de peso corporal en pacientes pre diabéticos. Los resultados de los estudios **RIO** **¡Error! Marcador no definido.** **¡Error! Marcador no definido.** **¡Error! Marcador no definido.** **¡Error! Marcador no definido.**, sugieren que Rimonabant puede emplearse en pacientes con sobrepeso y pre diabetes para disminuir la resistencia a la insulina.

Con este estudio se valoró el efecto a corto plazo, sobre la resistencia a la insulina (medido por nivel sérico de glucosa), de dos intervenciones; Rimonabant + dieta de reducción + ejercicio *versus* dieta de reducción + ejercicio, en pacientes pre diabéticos del servicio médico de Petróleos Mexicanos.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un ensayo clínico abierto.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se evaluaron con medias y desviaciones estándar, y para buscar diferencia entre ambos grupos se utilizó U de Mann-Whitney.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población. Se seleccionaron pacientes pre diabéticos con sobrepeso y obesidad, que acuden a la consulta externa del servicio de medicina interna del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

Criterios de Inclusión. Se incluyeron un total de 30 pacientes (15 grupo CASOS y 15 grupo CONTROLES), hombres/mujeres de 18 años y hasta 65 años, pre diabéticos (glucosa de ayuno alterada >100 mg/dL y <126 mg/dL o intolerancia a la glucosa 140-200 mg/d a las 2 hrs), con sobrepeso IMC >27 kg/m² u obesidad IMC >30 kg/m² y que no estuvieran en algún otro tratamiento para disminución de peso corporal. Se asignaron de manera aleatoria a dos grupos de intervención; CASOS: se administró Rimonabant 20 mg diarios, se proporcionó de manera escrita, dieta de reducción de acuerdo al peso ideal de los individuos y se recomendó iniciar con sesiones diarias de ejercicio aeróbico durante 30 minutos diarios, CONTROLES: se proporcionó de manera escrita, dieta de reducción de acuerdo al peso ideal de los individuos y se recomendó iniciar con sesiones diarias de ejercicio aeróbico durante 30 minutos diarios. A todos los pacientes se les realizó escrutinio de depresión con el instrumento denominado INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (ver anexo 1), antes de

asignarse a cualquiera de los grupos. Una vez asignados a sus grupos correspondientes, se tomaron mediciones basales de peso (kg), IMC (kg/m^2), circunferencia de cintura (cm), circunferencia de cadera (cm), glucosa de ayuno (mg/dL), insulina de ayuno (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), triglicéridos (mg/dL) y HbA1c (%) y se calculó HOMA-IR. Ambos grupos tuvieron seguimiento cada 15 días, con entrevista médica para reforzar las modificaciones de la dieta y la actividad física. Se registraron el peso, la circunferencia de cintura, la circunferencia de cadera en cada una de las visitas y se tomo nivel de glucosa en ayunas a las 4 semanas de la intervención. (Ver anexo 2)

Criterios de exclusión

1. Evidencia actual o previa de enfermedad cardiaca isquémica.
2. Insuficiencia Cardiaca.
3. Infarto agudo de miocardio reciente (dentro de los 7-30 días previos al ingreso al estudio).
4. Hipertensión estadio 2 del JNC 7: presión arterial sistólica >160 mmHg o presión arterial diastólica >100 mmHg
5. Frecuencia cardiaca >100 latidos por minuto
6. Presencia de diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2
7. Enfermedad neurológica, especialmente epilepsia
8. Enfermedad psiquiátrica, cualquier trastorno psiquiátrico
9. Alteraciones de la alimentación (anorexia, bulimia)
10. Enzimas hepáticas o niveles de bilirrubina que excedan dos veces su valor normal.

11. Falla Renal Terminal: depuración de creatinina calculada por Cockcroft-Gault $<15\text{ml/min}$ (Depuración por Cockcroft-Gault= $140-\text{edad}(\text{años})\times\text{peso}(\text{kg})/\text{creatinina sérica}\times 72$, en mujeres el resultado se multiplica por 0.85)
12. Toma de uno o más de los siguientes medicamentos (en los tres meses previos): agentes anorexígenos, laxantes, agonistas β_2 (distintos a inhaladores), ciproheptadina, fenotiazinas, antidepresivos, anti-serotoninérgicos, barbituratos, anti psicóticos y esteroides orales).

Criterios de eliminación

1. Violaciones al protocolo
2. Quienes se pierdan en el seguimiento
3. Quienes mueran durante el desarrollo del estudio

Definición de variables

Peso corporal: medida de la fuerza que ejerce la gravedad, unidad= kilogramos

Índice de masa corporal (IMC): $\text{IMC}=\text{peso}/\text{talla}^2$, el resultado se expresa en kg/m^2

Circunferencia de cintura: medida en el punto medio entre el punto más alto de la cresta iliaca y la parte más baja del margen costal en la línea media axilar

Circunferencia de cadera: medida a nivel del trocánter mayor del fémur y la sínfisis del pubis

Glucosa plasmática de ayuno: el nivel medido en mg/dL de glucosa en ayunas

Intolerancia oral a la glucosa: el nivel de glucosa medida con cifras entre 140-200 mg/dL a las 2 hr de la carga oral de 75 gr de glucosa anhidra

Glucosa de ayuno alterada: el nivel de glucosa medida con cifras entre 100-125 mg/dL en condiciones de ayuno

Pre diabetes: se denomina así a la glucosa de ayuno alterada y a la intolerancia oral a la glucosa

Control glicémico: medido por el modelo HOMA-IR de acuerdo a la distribución de la normalidad en los individuos a estudiarse

Hemoglobina glucosilada (HbA1c): se denomina así a la heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la Hb con carbohidratos libres unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y 4, y que sirve para monitoreo del control glicémico en retrospectiva, unidad de medida porcentaje (%)

Frecuencia cardíaca: número de latidos cardíacos en un minuto

Presión Arterial Sistólica: se denomina así a la cifra que corresponda con la fase 1 de los ruidos de Korotkoff, se expresa en mmHg

Presión Arterial Diastólica: se denomina así a la cifra que corresponda a la parte media de la fase 4 y 5 de los ruidos de Korotkoff, se expresa en mmHg

Triglicéridos: subtipo de lípidos formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxilo, por tres ácidos grasos saturados o insaturados, unidad de medida mg/dL

Colesterol total: lípido esteroide, ester del ciclopentanoperhidrofenantreno, constituidas por 4 carbociclos condensados, unidad de medida mg/dL

Colesterol HDL: lipoproteínas de alta densidad que transportan al colesterol, unidad de medida mg/dL

Colesterol LDL: lipoproteínas de baja densidad que transportan al colesterol, unidad de medida mg/dL

Obesidad abdominal: se definirá de acuerdo a la ENSANUT 2006, circunferencia abdominal >90 cm en hombres y >80 cm en mujeres

Resistencia a la insulina (HOMA-IR): glucosa en ayuno (mg/dl) x insulina en ayuno (μ U/ml)/405.

ASPECTOS ÉTICOS

Todo el estudio se desarrolló de acuerdo a los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki. Todos los pacientes contaron con consentimiento informado institucional firmado para su inclusión en el estudio. Ver anexo 3.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 30 pacientes, captados en la consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos. Se asignaron de manera aleatoria a dos grupos de intervención Rimonabant 20 mg diarios + dieta de reducción + ejercicio (RDE) y dieta de reducción + ejercicio (DE). El 10% de los pacientes estudiados eran hombres y el 90% mujeres. La media de edad para el grupo RDE fue de 46 años \pm 8.7 (SD), y para el grupo DE 50 años \pm 7.9 (SD); sin que existiera diferencia significativa entre ellos. La media de peso para el grupo RDE fue de 86.5 kg \pm 16.4 (SD) y para el grupo DE 84.9 kg \pm 14.1 (SD). La media de IMC para el grupo RDE fue de 33.9 kg/m² \pm 4.3 (SD) y para el grupo DE 34.2 kg/m² \pm 4.8 (SD). La circunferencia de cintura y cadera fueron similares en ambos grupos al inicio del estudio (cintura 104.9 cm \pm 9.2 y 102.2 cm \pm 11.5 en RDE vs DE respectivamente y cadera 117.4 cm \pm 9.4 y 116.4cm \pm 12.5 en RDE vs DE respectivamente). Las características basales de ambos grupos se detallan en la Tabla 2.

Característica	Media	Desviación Estándar
Edad (años)		
RDE	46.3	8.7
DE	50.2	7.9
Peso (kg)		
RDE	86.5	16.4
DE	84.9	14.1
IMC (kg/m ²)		
RDE	33.9	4.3
DE	34.2	4.8
Cintura (cm)		
RDE	104.9	9.2
DE	102.2	11.5
Cadera (cm)		
RDE	117.4	9.4
DE	116.4	12.5
Glucosa de ayuno(mg/dL)		
RDE	100.4	11.5
DE	104.7	13.4
Insulina de ayuno (mU/mL)		
RDE	14.8	11.3
DE	14.3	8.0

HOMA-IR (%)		
RDE	3.6	2.8
DE	3.7	2.3
HbA1c (%)		
RDE	5.8	0.44
DE	5.8	0.42
Frecuencia cardiaca (lpm)		
RDE	78	6.0
DE	82	11.8
Presión arterial sistólica (mmHg)		
RDE	128.6	11.8
DE	123.0	9.9
Presión arterial diastólica (mmHg)		
RDE	79.6	10.0
DE	81.3	7.4
Triglicéridos (mg/dL)		
RDE	238.8	127.5
DE	252.5	169.6
Colesterol HDL (mmHg)		
RDE	37.9	10.8
DE	40.0	11.0
Colesterol LDL (mmHg)		
RDE	121.0	29.1
DE	111.4	30.3

Tabla 2. Características basales de los pacientes en ambos grupos. RDE= Rimonabant 20 mg + dieta de reducción + ejercicio; DE= dieta + ejercicio

Los resultados a 4 semanas de iniciada la intervención no mostraron diferencias estadísticamente significativas en peso corporal ($p=0.8$), ni glucemia de ayuno ($p=0.4$).

Los objetivos secundarios del estudio que correspondieron a: variación del IMC ($p=0.7$), disminución de la circunferencia de cintura ($p=0.5$), disminución de la circunferencia de cadera ($p=0.9$), variaciones de la frecuencia cardiaca ($p=0.09$) y variación en la presión arterial sistólica y diastólica ($p=0.87$ y $p=0.93$, respectivamente), tampoco mostraron diferencias significativas. No se demostró alguna diferencia en cuanto a la incidencia de depresión en los pacientes con obesidad y sobrepeso de nuestros grupos.

Los resultados no fueron significativos debido al pequeño tamaño de la muestra y el período corto de evaluación. Se decidió continuar con el estudio para aumentar la muestra y tener el seguimiento a 3 meses.

DISCUSIÓN

La obesidad es un problema de salud pública que se ha incrementado significativamente en las últimas décadas; siendo más marcado en países en vías de desarrollo como el nuestro.

Se ha demostrado que la obesidad está íntimamente relacionada con la presencia de resistencia a la insulina y el descubrimiento del sistema endocanabinoide como sistema de regulación hormonal por parte del tejido adiposo, es un hallazgo con implicaciones terapéuticas importantes.

Rimonabant, un inhibidor selectivo de los receptores endocannabinoides tipo 1, ha mostrado en sus principales ensayos clínicos (estudios **RIO** **Error! Marcador no definido.** **Error! Marcador no definido.** **Error! Marcador no definido.** **Error! Marcador no definido.**) una tendencia positiva a la mejoría del nivel de glucosa en ayuno y el nivel de triglicéridos.

No podemos determinar en este momento si esta tendencia será más marcada en un plazo de tiempo mayor y si una vez realizado el modelo HOMA-IR para resistencia a la insulina al final de por lo menos 12 semanas, obtendremos diferencias significativas.

Debido a que los ensayos existentes hasta el día de hoy, únicamente tenían como objetivo primario la disminución de peso corporal y la disminución de la circunferencia de cintura y cadera; no existe evidencia suficiente para afirmar que el empleo de inhibidores de receptores endocannabinoides beneficie a los pacientes con sobrepeso y obesidad para disminuir la resistencia a la insulina.

A pesar de que los resultados de este estudio piloto provienen de una muestra pequeña y los resultados del análisis estadístico en el corto plazo no fueron significativos; pudimos observar una mayor disminución en el peso corporal y la circunferencia de cintura de forma individual en los pacientes que tomaron Rimonabant, comparados con aquellos que no lo hicieron. Un inconveniente del estudio, fue la falta de evaluación en el corto plazo de la resistencia a la insulina con modelo HOMA-IR; ya que únicamente se tomaron glucemias en ayuno, las cuáles de forma individual mostraron una tendencia positiva hacia la mejoría en ambos grupos. Desconocemos aún, si se trata de un efecto terapéutico del empleo de Rimonabant o de la disminución de peso *per se*.

Debemos continuar con el estudio, aumentando la muestra y dando seguimiento por un mayor período de tiempo. Con estas modificaciones, conoceremos el impacto real del empleo de inhibidores de receptores endocannabinoides tipo 1 y de la disminución de peso corporal *per se*, en pacientes pre diabéticos con sobrepeso y obesidad.

CONCLUSIONES

El empleo de Rimonabant en el tratamiento del síndrome metabólico *versus* las modificaciones del estilo de vida, no mostró diferencias tempranas sobre el nivel de glucosa sérica en ayunas o las modificaciones en las circunferencias de cintura y cadera. Hace falta ampliar el tamaño de la muestra y tener un seguimiento a más largo plazo para determinar la influencia real de la intervención farmacológica.

ANEXO 1. Inventario de depresión de Beck

Nombre: _____

Ficha: _____

A cada frase le corresponde una puntuación (el número anotado al principio de cada frase). Tache el número correspondiente.

1. Tristeza.

- 0. No me siento triste.
- 1. Me siento triste.
- 2. Me siento triste continuamente y no puedo dejar de estarlo.
- 3. Me siento tan triste o desgraciado que no puedo soportarlo.

2. Pesimismo

- 0. No me siento especialmente desanimado de cara al futuro.
- 1. Me siento desanimado de cara al futuro.
- 2. siento que no hay nada por lo que luchar.
- 3. El futuro es desesperanzador y las cosas no mejorarán.

3. Sensación de fracaso

- 0. No me siento fracasado.
- 1. he fracasado más que la mayoría de las personas.
- 2. Cuando miro hacia atrás lo único que veo es un fracaso tras otro.
- 3. Soy un fracaso total como persona.

4. Insatisfacción

- 0. Las cosas me satisfacen tanto como antes.
- 1. No disfruto de las cosas tanto como antes.
- 2. Ya no obtengo ninguna satisfacción de las cosas.
- 3. Estoy insatisfecho o aburrido con respecto a todo.

5. Culpa

- 0. No me siento especialmente culpable.
- 1. Me siento culpable en bastantes ocasiones.
- 2. Me siento culpable en la mayoría de las ocasiones.
- 3. Me siento culpable constantemente.

6. Expectativas de castigo

- 0. No creo que esté siendo castigado.
- 1. siento que quizás esté siendo castigado.
- 2. Espero ser castigado.
- 3. Siento que estoy siendo castigado.

7. Autodesprecio

- 0. No estoy descontento de mí mismo.
- 1. Estoy descontento de mí mismo.
- 2. Estoy a disgusto conmigo mismo.
- 3. Me detesto.

8. Autoacusación

- 0. No me considero peor que cualquier otro.
- 1. me autocrítico por mi debilidad o por mis errores.
- 2. Continuamente me culpo por mis faltas.
- 3. Me culpo por todo lo malo que sucede.

9. Idea suicidas

- 0. no tengo ningún pensamiento de suicidio.
- 1. A veces pienso en suicidarme, pero no lo haré.
- 2. Desearía poner fin a mi vida.
- 3. me suicidaría si tuviese oportunidad.

10. Episodios de llanto

- 0. No lloro más de lo normal.
- 1. ahora lloro más que antes.
- 2. Lloro continuamente.
- 3. No puedo dejar de llorar aunque me lo proponga.

11. Irritabilidad

- 0. No estoy especialmente irritado.
- 1. me molesto o irrito más fácilmente que antes.
- 2. me siento irritado continuamente.
- 3. Ahora no me irritan en absoluto cosas que antes me molestaban.

12. Retirada social

- 0. No he perdido el interés por los demás.
- 1. Estoy menos interesado en los demás que antes.
- 2. He perdido gran parte del interés por los demás.
- 3. he perdido todo interés por los demás.

13. Indecisión

- 0. tomo mis propias decisiones igual que antes.
- 1. Evito tomar decisiones más que antes.
- 2. Tomar decisiones me resulta mucho más difícil que antes.
- 3. Me es imposible tomar decisiones.

14. Cambios en la imagen corporal.

0. No creo tener peor aspecto que antes

- 1. Estoy preocupado porque parezca envejecido y poco atractivo.
- 2. Noto cambios constantes en mi aspecto físico que me hacen parecer poco atractivo.
- 3. Creo que tengo un aspecto horrible.

15. Enlentecimiento

- 0. Trabajo igual que antes.
- 1. Me cuesta más esfuerzo de lo habitual hacer algo.
- 2. Tengo que obligarme a mí mismo para hacer algo.
- 3. Soy incapaz de llevar a cabo ninguna tarea.

16. Insomnio

- 0. Duermo tan bien como siempre.
- 1. No duermo tan bien como antes.
- 2. Me despierto una o dos horas antes de lo habitual y ya no puedo volver a dormirme.
- 3. Me despierto varias horas antes de lo habitual y ya no puedo volver a dormirme.

17. Fatigabilidad

- 0. No me siento más cansado de lo normal.
- 1. Me canso más que antes.
- 2. Me canso en cuanto hago cualquier cosa.
- 3. Estoy demasiado cansado para hacer nada.

18. Pérdida de apetito

- 0. Mi apetito no ha disminuido.
- 1. No tengo tan buen apetito como antes.
- 2. Ahora tengo mucho menos apetito.
- 3. he perdido completamente el apetito.

19. Pérdida de peso

- 0. No he perdido peso últimamente.
- 1. He perdido más de 2 kilos.
- 2. He perdido más de 4 kilos.
- 3. He perdido más de 7 kilos.

20. Preocupaciones somáticas

- 0. No estoy preocupado por mi salud
- 1. Me preocupan los problemas físicos comunes
- 2. Me preocupan las enfermedades y me resulta difícil pensar en otras cosas.
- 3. Estoy tan preocupado por las enfermedades que soy incapaz de pensar en otras cosas.

21. Bajo nivel de energía

- 0. No he observado ningún cambio en mi interés por el sexo.
- 1. La relación sexual me atrae menos que antes.
- 2. Estoy mucho menos interesado por el sexo que antes.
- 3. He perdido totalmente el interés sexual.

Resultado: _____

5 - 9 Existencia de altibajos que se consideran normales.

10 - 18 Depresión entre leve y moderada.

19 - 29 Depresión entre moderada y severa.

30 - 63 Depresión severa.

Depresión excluye del protocolo

ANEXO 2.

HOJA DE REGISTRO DE DATOS

Fecha: _____
Nombre: _____ Edad: _____
Ficha: _____ Sexo: (Masc) (Fem)
Teléfono: _____

	basal	4 sem
Fecha de Citas		
AHF, DM		
Peso (Kg)		
IMC (kg/m2)		
Circunf. cintura		
Circunf. cadera		
Glucosa de ayuno (mg/dL)		
Insulina de ayuno		
HOMA-IR		
HbA1c		
FC		
P. sistólica		
P. diastólica		
Triglicéridos		
Colesterol total		
Colesterol HDL		
Colesterol LDL		

Observaciones: _____

ANEXO 3.



HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente: _____ de _____
años de edad y domicilio en : _____ y No. De Ficha : _____
Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ de _____
años de edad con domicilio en : _____
En calidad de: _____

DECLARO

Que el doctor: **FELIPE RODRIGUEZ GARCIA**
Me ha explicado que es conveniente en mi situación a: PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN DENOMINADO “DISMINUCIÓN DE PESO CORPORAL Y CONTROL GLUCÉMICO A 12 SEMANAS CON RIMONABANT EN PACIENTES PREDIABÉTICOS DE LA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA DEL HCSAE”

Sabiendo que, todo acto médico diagnóstico o terapéutico, sea quirúrgico o no quirúrgico, lleva implícito una serie de complicaciones mayores o menores, a veces potencialmente serias, que incluyen cierto riesgo de mortalidad y que pueden requerir tratamientos complementarios, médicos o quirúrgicos, que aumenten su estancia hospitalaria. Dichas complicaciones unas veces son derivadas directamente de la propia técnica, pero otras dependerán del procedimiento, del estado previo del paciente y de los tratamientos que esté recibiendo o de las posibles anomalías anatómicas y/o de la utilización de los equipos médicos.

Entre las complicaciones que pueden surgir en: REALIZACION DE ESTUDIOS Y CONSUMO DEL MEDICAMENTO

Se encuentran: REVISIONES FRECUENTES, TOMA DE EXAMENES DE LABORATORIO, EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS AL MEDICAMENTO (náuseas, alteraciones del humor con síntomas depresivos, trastornos depresivos, ansiedad y mareo).

Para la realización de este protocolo se me tomarán muestras de sangre, orina, se me realizará una exploración física y me harán preguntas que contestaré asistido por un médico, Ningún otro procedimiento será realizado sin un nuevo consentimiento escrito.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.



HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
CONSENTIMIENTO INFORMADO

Del mismo modo designo a:

Para que exclusivamente reciba información sobre mi estado de salud, diagnóstico, tratamiento y/o pronóstico.

Y en tales condiciones

C O N S I E N T O

En que se me: INCLUYA EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN ANTES MENCIONADO Y LA INFORMACIÓN SEA UTILIZADA CON FINES MÉDICO-CIENTIFICOS.

Me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el procedimiento objeto de este documento sea una realidad.

En México, D.F., a: _____.

Nombre y firma del medico tratante

Nombre y forma del paciente

Nombre y firma testigo

Nombre y firma de testigo

Este apartado deberá llenarse en caso de que el paciente revoque el Consentimiento

Nombre del paciente: _____ de _____
años de edad y domicilio en : _____ y No. De Ficha : _____
Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ de _____
años de edad con domicilio en : _____
En calidad de: _____

Revoco el consentimiento prestado en fecha _____ y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado, eximiendo de toda responsabilidad médico tratante y a la Institución.

En México, D.F. a los _____ del mes de _____ de _____.

Nombre y firma del medico tratante

Nombre y forma del paciente

Nombre y firma testigo

Nombre y firma de testigo

- ¹ Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
- ² Flores Zaleta J Fernando. Prevalencia de dislipidemia en el perfil de salud en empleados de Petróleos Mexicanos. Tesis de titulación HCSAE, Petróleos Mexicanos
- ³ SD Long, K O'Brien, KG MacDonald, et al. Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes. A longitudinal interventional study. *Diabetes Care*, 1994;17:372-375
- ⁴ Wing RR, Vendith E, Jakicic JM, et al. Lifestyle Intervention in Overweight Individuals with a Family History of Diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:350-359
- ⁵ James WP, Astrup A, Finer N, et al. Effect of Sibutramine on weight maintenance after weight loss : a randomized trial. *Lancet* 2000;356:2119-2125
- ⁶ Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, et al. Weight loss with sibutramina improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:175-187
- ⁷ Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403
- ⁸ Mc Nulty S, Ur E, Williams G. A Randomized Trial of Sibutramine in the Management of Obese Type 2 Diabetic Patients Treated with Metformin. *Diabetes Care* 2003;26:125-131
- ⁹ Reaven GM. Importance of Identifying the Overweight Patient Who Will Benefit the Most by Losing Weight. *Ann Intern Med* 2003;138:420-423
- ¹⁰ Grundy SM et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004; 110:227-239.
- ¹¹ André J Scheen, Nick Finer, Priscilla Hollander, Michael D Jensen, Luc F Van Gaal, for the RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of Rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *The Lancet* 2006;368:1660-1672
- ¹² Jean-Pierre Després, Ph.D., Alain Golay, M.D., Lars Sjöström, M.D., Ph.D., for the Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of Rimonabant on Metabolic Risk Factors in Overweight Patients with Dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;357:2121-2134
- ¹³ Luc F Van Gaal, Aila M Rissanen, André J Scheen, Olivier Ziegler, Stephan Rössner, for the RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker Rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *The Lancet* 2005;365:1389-1397
- ¹⁴ F. Xavier Pi-Sunyer, MD; Louis J. Aronne, MD; Hassan M. Heshmati, MD; Jeanne Devin, MS; Julio Rosenstock, MD; for the RIO-North America Study Group. Effect of Rimonabant, a Cannabinoid-1 Receptor Blocker, on Weight and Cardiometabolic Risk Factors in Overweight or Obese Patients. RIO-North America: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2006;295:761-775
- ¹⁵ Després JP, Golay A, Sjöström L et al. Effects of Rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353:2121-34.
- ¹⁶ Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF. Effects of Rimonabant on body weight, glucose control and cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes. *The Lancet* 2007;369:554-555
- ¹⁷ Marie-Laurence Lambert, Dominique Roberfroid, Joan Vlayen. Rimonabant in obese patients with type 2 diabetes. *The Lancet* 2007;369:553