

INFORME DE EVALUACIÓN**RIMONABANT**

Comparador: ORLISTAT, SIBUTRAMINA.

Calificación: NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO.

Nombre Comercial y presentaciones: ACOMPLIA® (Sanofi-Aventis)
28 comprimidos recubiertos 20 mg (109,28€)
Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa (contiene 115 mg).
Condiciones de dispensación: Con receta médica (No financiable por Sistema Nacional de Salud)
Fecha de evaluación: Abril 2008
Fecha de comercialización: Marzo 2008
Procedimiento de autorización: Centralizado

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento adyuvante de la dieta y el ejercicio, de pacientes adultos:

- obesos (IMC ≥ 30 kg/m²), o
- con sobrepeso (IMC > 27 kg/m²) con factores de riesgo asociados, como la diabetes tipo 2 o dislipemia.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Rimonabant es un antagonista selectivo del receptor cannabinoide-1 (CB1) que inhibe los efectos farmacológicos de los agonistas cannabinoideos in vitro e in vivo.

El sistema endocannabinoide es un sistema fisiológico presente en el cerebro y tejidos periféricos (incluyendo adipocitos) que afecta al equilibrio energético, al metabolismo de la glucosa y lipídico y al peso corporal, y en las neuronas del sistema mesolímbico modula la ingesta de alimentos muy apetecibles, como dulces y grasas.

FARMACOCINÉTICA^{1,2}

Después de administrar múltiples dosis una vez al día de 20 mg en sujetos sanos en ayunas, las concentraciones plasmáticas máximas de rimonabant se alcanzaron en aproximadamente 2 horas y el estado estacionario transcurridos unos 13 días de media. El tiempo hasta alcanzar el estado estacionario es más largo en pacientes obesos (25 días) como consecuencia del mayor volumen de distribución en estos pacientes.

La unión a proteínas plasmáticas humanas in vitro de rimonabant es alta (> 99,9%), especialmente albúmina y no-saturable en un intervalo amplio de concentración. Debido al elevado volumen de distribución, es de esperar un pequeño impacto en la interacción causada por desplazamiento proteico.

Rimonabant se metaboliza in vitro vía CYP3A y vía amidohidrolasa (predominantemente hepática).

Rimonabant se elimina principalmente por metabolismo y posterior excreción biliar de los metabolitos. Sólo aproximadamente un 3% de la dosis de rimonabant se elimina por la orina, mientras que aproximadamente el 86% de la dosis se excreta en las heces como fármaco inalterado y metabolitos. La semivida de eliminación es más larga en pacientes obesos (alrededor de 16 días) que en pacientes no obesos (alrededor de 9 días).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Vía oral.

En adultos, la dosis recomendada es de un comprimido de 20 mg al día, tomado por la mañana antes del desayuno.

El tratamiento debe acompañarse de una dieta baja en calorías.

Las recomendaciones para ancianos, pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal consultarlas en "Utilización en situaciones especiales".

EFICACIA CLÍNICA

El informe de autorización del medicamento^{2,3} por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) incluye cuatro ensayos clínicos de fase III de eficacia de rimonabant en el tratamiento de la obesidad y de trastornos metabólicos relacionados con la obesidad. Todos presentaron el mismo diseño aplicado a diferentes grupos de obesos: Rimonabant In Obesity (RIO)-North America⁴, RIO-Europe^{5,6}, RIO-Lipids⁷ (pacientes con dislipemia) y RIO-Diabetes⁸ (pacientes con diabetes tipo 2). Existen otros dos estudios² de dosis respuesta que no han sido objeto de análisis en este informe de evaluación, el primero, que permitió la selección de las dosis de 5 mg y 20 mg para los estudios de fase III, y el segundo, que investigó el efecto de rimonabant 40 mg frente a placebo en el gasto energético y la ingesta de alimentos, en tan solo 45 obesos voluntarios y de 4 semanas de duración.

Los cuatro estudios RIO fueron realizados para demostrar la eficacia y seguridad de rimonabant 20 mg (R20) y rimonabant 5 mg (R5) frente a placebo en aproximadamente 6.600 pacientes obesos o con sobrepeso con factores de riesgo asociados. Son estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y con tres grupos paralelos de tratamiento (R20, R5 y placebo). En todos ellos, hubo un periodo previo a la aleatorización de 4 semanas, en el que los pacientes recibieron placebo, dieta hipocalórica (déficit de 600 Kcal/día) y aumentaron su actividad física.

La variable principal de eficacia utilizada en los ensayos RIO es la reducción de peso respecto al valor basal tras un año de tratamiento; pero el estudio RIO-North America también evaluó la recuperación de peso entre el primer y el segundo año. También se incluyen como variables principales el porcentaje de pacientes que consiguen una pérdida de peso $\geq 5\%$ y $\geq 10\%$ tras un año de tratamiento. Las variables secundarias son parecidas en los cuatro estudios y se expresan como variación del valor basal al final del estudio: perímetro de cintura, glucosa en ayunas, insulina en ayunas, colesterol HDL, triglicéridos, colesterol LDL, prevalencia de síndrome metabólico definido según los criterios del NCEP ATP-III, presión arterial y resistencia a la insulina. Además, en el estudio RIO-Diabetes se registró la variación en HbA1c; en el estudio RIO-Lipids la variación de los niveles de leptina, adiponectina y proteína C reactiva; y en el estudio RIO-Europe se incluyeron medidas de calidad de vida.

Se utilizaron criterios de inclusión y exclusión similares, excepto los definidos para poblaciones concretas, y las visitas fueron planificadas en los cuatro estudios con la misma frecuencia. Las visitas de seguimiento fueron cada dos semanas el primer mes y posteriormente una al mes, en todas ellas, los pacientes recibieron consejo dietético, de incremento de ejercicio físico y apoyo para mantener su motivación.

Durante el periodo inicial de 4 semanas con placebo y dieta los pacientes consiguieron una reducción de peso de aproximadamente 2 Kg y de perímetro de cintura de 2 cm. Los pacientes con una adherencia menor del 80% fueron retirados del ensayo.

En este informe sólo se han recogido los resultados que se refieren a R20, ya que los efectos de R5 son considerablemente menores que los de R20 en los cuatro estudios. La seguridad y eficacia de rimonabant no han sido evaluadas más allá de los 2 años¹. Ningún estudio incluyó datos de mortalidad.

Existe otro ensayo (STRADIVARIUS)⁹ realizado en pacientes con obesidad abdominal, síndrome metabólico y obstrucción coronaria, que estudió el efecto de rimonabant en la progresión de la enfermedad coronaria en función de un cambio en el volumen de la placa de ateroma.

Ensayos

El ensayo **RIO-North America**⁴ incluyó 3.045 pacientes obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) o con sobrepeso ($IMC > 27 \text{ kg/m}^2$) con dislipemia y/o hipertensión tratados o no. En el estudio participaron centros de EEUU y Canadá. Su duración fue de 2 años.

Durante el primer año los pacientes fueron aleatorizados en tres grupos: placebo, 5 mg/d de rimonabant (R5) o 20 mg/d de rimonabant (R20). En el segundo año sólo se incluyeron los pacientes que completaron el primer año de tratamiento. Los pacientes tratados con rimonabant fueron de nuevo realeatorizados para recibir placebo o para continuar con la misma dosis del fármaco, mientras que los del grupo placebo continuaron recibiendo placebo.

En este ensayo los datos expresados como diferencia respecto al valor basal sólo vienen descritos en el resumen del artículo publicado. En el texto del mismo, estos resultados sólo aparecen en gráficos en los que no se puede determinar su valor exacto. Sin embargo, las tablas de resultados los muestran detalladamente como diferencia respecto a placebo. Al final del primer año, la pérdida media de peso corporal en relación al basal (variable principal) fue significativamente superior en los pacientes tratados con rimonabant (-6,3kg con R20 vs -1,6kg con placebo, $p < 0,001$). El porcentaje de pacientes que consiguieron una reducción de peso corporal $\geq 5\%$ fue del 48,6% en los pacientes con R20 y 20% en el grupo placebo (OR 4,1; IC95%: 3,2 a 5,2; $p < 0,001$), y el de los que consiguieron una reducción de peso corporal $\geq 10\%$ fue del 25,2% con R20 y 8,5% con placebo (OR 4,0; IC95%: 2,9 a 5,5; $p < 0,001$).

Las variables secundarias que mejoraron de forma significativa respecto al valor basal fueron: perímetro de cintura, colesterol HDL, triglicéridos y prevalencia de síndrome metabólico. Sin embargo, no se modificaron los valores de colesterol LDL, colesterol total o de presión arterial.

Al final del segundo año, los pacientes que continuaron con rimonabant mantuvieron la pérdida de peso conseguida durante el primer año (variable principal durante el segundo año), pero los que cambiaron a placebo recuperaron progresivamente su peso inicial. Lo mismo ocurrió con el perímetro de la cintura.

El primer año, el porcentaje total de pérdidas fue muy alto: 44,9% con R20 y 49,1% con placebo.

El estudio **RIO-Europe**^{5,6} fue realizado con el objetivo de comparar una dosis única diaria de 20 mg de rimonabant y otra de 5 mg frente a placebo con una duración de dos años.

En este estudio se incluyeron 1.507 pacientes obesos (IMC \geq 30 kg/m²) o con sobrepeso (IMC $>$ 27 kg/m²) con hipertensión o dislipemia tratados o no. Aunque en un principio el estudio estaba diseñado para desarrollarse en centros de Europa, se tuvieron que incorporar centros de EEUU al ensayo debido a dificultades en el reclutamiento de suficientes pacientes europeos.

Tras un año de tratamiento, R20 redujo el peso respecto al valor basal de forma significativa comparado con placebo (-6,6 kg [DE=7,2] frente a -1,8 kg [DE=6,4]; p $<$ 0,001). El porcentaje de pacientes que consiguieron una reducción de peso corporal \geq 5% fue del 50,9% en los pacientes con R20 y 19,2% en el grupo placebo (p $<$ 0,001). El porcentaje de los que consiguieron una reducción de peso corporal \geq 10% fue del 27,4% con R20 y 7,3% con placebo (p $<$ 0,001)⁵.

Al final de los 2 años, estos resultados fueron algo inferiores. Se obtuvo una reducción de peso de 5,5 kg [DE=7,7] con R20 frente a 1,2 kg [DE=6,8] con placebo (p $<$ 0,001) y el porcentaje de pacientes con una reducción de peso corporal \geq 10% fue del 22,0% con R20 y 6,3% con placebo (p $<$ 0,001)⁶.

Las variables secundarias que mejoraron de forma significativa respecto al valor basal fueron: perímetro de cintura, glucosa en ayunas, insulina en ayunas, colesterol HDL, triglicéridos, colesterol total/cHDL, prevalencia de síndrome metabólico y resistencia a la insulina. Al igual que en el ensayo anterior, no se modificaron los valores de colesterol LDL, o de presión arterial.

El ensayo incluyó medidas de calidad de vida (MOS SF-36 y HRQoL medida por el cuestionario específico en obesidad IWQOL-Lite) que mostraron resultados positivos y significativamente superiores con R20 respecto a placebo principalmente en las cuestiones relacionadas con la función física⁶.

El porcentaje total de pérdidas fue muy alto: 39,4% con R20 y 41,6% con placebo, durante el primer año, y 55,3% y 58%, respectivamente, tras los dos años de tratamiento.

El ensayo **RIO-Lipids**⁷ incluyó 1.036 pacientes con IMC entre 27 y 40 kg/m²; con dislipemia no tratados (TG = 150-700 mg/dl, ctotal/cHDL $>$ 5 (en varones) y $>$ 4,5 (en mujeres), o ambos) tratados con rimonabant 20 mg, rimonabant 5 mg o placebo durante 1 año.

La pérdida media de peso corporal en relación al basal fue significativamente superior en los pacientes tratados con rimonabant (-6,9 kg [DE=6,1] con R20 vs -1,5 kg [DE=5,0] con placebo, p $<$ 0,001). El porcentaje de pacientes que consiguieron una reducción de peso corporal \geq 5% fue del 58,4% en los pacientes con R20 y 19,5% en el grupo placebo (p $<$ 0,001), y el de los que consiguieron una reducción de peso corporal \geq 10% fue del 32,6% en pacientes con R20 y 7,2% con placebo (p $<$ 0,001).

Otras variables que mejoraron de forma significativa respecto al valor basal fueron: perímetro de cintura, colesterol HDL, triglicéridos y prevalencia de síndrome metabólico. En este estudio, el rimonabant redujo los valores de presión arterial. Sin embargo, no se modificaron los valores de colesterol total y colesterol LDL.

El porcentaje total de pérdidas fue también muy elevado: 36,1% con R20 y 37,4% con placebo.

En el estudio **RIO-Diabetes**⁸ participaron 1.047 pacientes con IMC entre 27 y 40 kg/m², diabéticos tipo 2 (HbA1c: 6,5-10% y glucosa en ayunas 100-271 mg/dl), tratados con metformina o sulfonilurea en monoterapia durante al menos 6 meses y mal controlados, a los que se les administró 20 mg de rimonabant, 5 mg de rimonabant o placebo durante un año.

La pérdida de peso frente a valor basal fue ligeramente menor en todos los grupos que en el resto de estudios RIO, (R20: -5,3 Kg [DE=5,2], y placebo -1,4 Kg [DE=3,6]; p $<$ 0,0001).

El porcentaje de pacientes que consiguieron una reducción de peso corporal \geq 5% fue del 49,4% en los pacientes con R20 y 14,5% en el grupo placebo (p $<$ 0,001). El porcentaje de los que consiguieron una reducción de peso corporal \geq 10% fue del 16,4% con R20 y 2,0% con placebo (p $<$ 0,0001).

Las variables secundarias que mejoraron de forma significativa respecto al valor basal fueron: perímetro de cintura, HbA1c, porcentaje de pacientes que logran HbA1c $<$ 7%, glucosa en ayunas, colesterol HDL, triglicéridos, proteína C reactiva de alta sensibilidad, prevalencia de síndrome metabólico y presión arterial sistólica. Sin embargo, no se modificaron significativamente los valores de insulina en ayunas, colesterol LDL, o de presión arterial diastólica.

El porcentaje total de pérdidas fue elevado: 32% con R20 y 34% con placebo.

La ficha técnica del rimonabant recoge los datos de un segundo ensayo de 6 meses de duración realizado en 278 pacientes obesos con diabetes tipo 2 nunca tratados previamente (SERENADE)^{1,3} que sólo está publicado como póster. El cambio en la HbA1c (variable principal) fue de -0,8% en el grupo en tratamiento con R20 y -0,3% en el grupo placebo

(diferencia -0,51 IC95%: -0,78 a -0,24; $p < 0,001$). La diferencia en la media de cambio de peso corporal entre los grupos R20 y placebo fue de 3,8 kg (IC95%: -5,0 a -2,6; $p < 0,001$).

Los porcentajes de pacientes que completaron un año de tratamiento en los diferentes estudios fueron 52,5% en RIO-North America, 60,8% en RIO-Europe, 62,1% en RIO-Lipids y 66,1% en RIO-Diabetes. El total de abandonos fue similar en los distintos grupos de tratamiento pero generalmente fueron más elevados los debidos a efectos adversos en el grupo de R20 y los ocurridos tras solicitud del paciente en los grupos placebo y R5.

La mayoría de las pérdidas de peso observadas se consiguieron en los primeros 9 meses del tratamiento, observándose después una estabilización en el peso si se mantiene el tratamiento². Las pérdidas de peso tienen lugar durante el primer año y sólo se mantienen si se sigue con el tratamiento farmacológico. La pérdida de peso inducida por el fármaco debería tener un impacto positivo sobre la calidad de vida relacionada con la salud, que se midió en un solo estudio (RIO-Europe).

Cabe destacar que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA no acepta el síndrome metabólico como un instrumento para identificar la población diana de los tratamientos antiobesidad (de hecho no existe una definición consensuada de lo que se entiende por síndrome metabólico)². Por tanto, los resultados de estos ensayos referentes a su efecto sobre el síndrome metabólico son cuestionables. Tampoco acepta la indicación del tratamiento de los pacientes con DM-II, con sobrepeso ($IMC > 27 \text{ kg/m}^2$), como un adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico y reducir el peso en combinación con metformina o sulfonilureas cuando la dieta y uno solo de estos fármacos no ha conseguido un control glucémico adecuado³, al considerar que la magnitud del efecto en la disminución de las cifras de HbA1c independiente del conseguido por la disminución del peso no está clara y no existe un comparador activo en los ensayos.

Llama la atención el que en casi todos estos estudios no se haya observado una reducción de la presión arterial, el colesterol total y el LDL-colesterol, algo previsible si se tiene en cuenta la magnitud de la disminución del peso.

No hay estudios que comparen directamente rimonabant con cualquier otro fármaco indicado en la pérdida de peso.

La aplicabilidad de los resultados de estos cuatro estudios a la práctica clínica está limitada por varias razones:

- Elevado porcentaje de pérdidas comunicado en los estudios, aunque son parecidas a las de los estudios con fármacos similares. El análisis de las variables de eficacia se realiza por intención de tratar pero realizando la aproximación LOCF (last observation carried forward) debido al elevado número de pérdidas en los estudios y que asume que el peso no variará después de la última medida. Entonces, si las mayores reducciones de peso se producen en los primeros meses de la intervención recuperándose éste en los meses posteriores y teniendo en cuenta la elevada pérdida de pacientes en los estudios, con esta aproximación los resultados presentados en los estudios podrían estar sobreestimados¹⁰.
- La exclusión de pacientes con enfermedad cardiovascular, alteraciones endocrinas o con trastornos depresivos, entre otros.
- El IMC medio entre los estudios varió entre 34 y 38 kg/m^2 , es decir, pacientes con un alto grado de obesidad.
- Se trata de pacientes motivados. La mayor parte de los pacientes fueron mujeres y de raza blanca. La EMEA recomienda que la eficacia ha de demostrarse en ambos sexos.

El ensayo STRADIVARIUS⁹ es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con dos grupos paralelos de tratamiento, y de 18 meses de duración. La dosis utilizada en el grupo de rimonabant fue de 20 mg diarios. Incluyó 839 pacientes de 112 centros de Estados Unidos, Canadá, Europa y Australia. Los pacientes además de presentar obesidad abdominal, debían reunir los criterios definidos como síndrome metabólico o ser fumadores, y presentaban obstrucción coronaria para la que se requería la realización de una angiografía coronaria. En el estudio se permitió el uso de medicación concomitante (entre otros, el 80% de los pacientes estaba en tratamiento con estatinas).

La variación en el volumen de la placa de ateroma (PAV) respecto al valor basal, definida como variable principal de eficacia, no mostró diferencias significativas entre los grupos (aumento de 0,25% con R20 y de 0,51% con placebo; $p = 0,22$). Otras variables secundarias que mejoraron de forma significativa respecto al valor basal fueron: el volumen total de ateroma normalizado (TAV), el peso corporal, el perímetro de cintura, los triglicéridos, el nivel de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP), el colesterol HDL y el nivel de insulina en ayunas; sin embargo no variaron significativamente ni el colesterol LDL ni la presión arterial.

El PAV y el TAV son variables intermedias de las que no se conoce cuál es la correlación con las variables de morbimortalidad cardiovascular.

SEGURIDAD

Efectos adversos

Las reacciones adversas ocurridas durante el tratamiento, que fueron significativamente mayores que las del grupo placebo (para acontecimientos ≥ 1 %) o consideradas clínicamente relevantes (para acontecimientos < 1 %) ^{1,2} son:

- Muy frecuentes (≥ 10 %): Náuseas (11,9% con R20 vs 4,9% con placebo), infección del tracto respiratorio superior (12,4% vs 11,4%).

- Frecuentes (1-10%): diarrea (6,3% vs 4,8%), vómitos (4% vs 2,2%), trastornos depresivos (3,2% vs 1,6%), cambios de humor con síntomas depresivos (4,8% vs 3,1%), ansiedad (5,6% vs 2,4%), irritabilidad (1,9% vs 0,6%), nerviosismo (1,2% vs 0,2%), trastornos del sueño (1,0% vs 0,4%), insomnio (5,4% vs 3,2%), pérdida de memoria (1,6% vs 0,9%), mareo (7,5% vs 4,9%), hipoestesia (1,6% vs 0,6%), prurito (1,2% vs 0,5%), hiperhidrosis (1,2 vs 0,5), tendinitis (2,1% vs 1,0%), calambres musculares (1,4% vs 1,0%), espasmos musculares (1,0% vs 0,5%), astenia/fatiga (6,0% vs 5,0%), síndrome gripal (8,9% vs 8,6%), sobrecarga (3,0% vs 2,1%), contusión (2,2% vs 0,6%), caída (1,9% vs 1,4%), parestesia ³ (2,9% vs 0,8%).

En estudios controlados con placebo, el porcentaje de abandono de tratamiento por reacciones adversas fue del 15,7 % en pacientes que recibieron rimonabant y de 7,2% con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que ocasionaron la suspensión fueron: náuseas, alteraciones del humor con síntomas depresivos, trastornos depresivos, ansiedad y mareo ¹.

Un metaanálisis de los cuatro estudios RIO muestra que el rimonabant aumenta el riesgo de los efectos adversos psiquiátricos ¹¹. Tras un año de seguimiento, los pacientes tratados con rimonabant tuvieron 2,5 más probabilidades de interrumpir el tratamiento por trastornos depresivos que los que tomaban placebo (3% vs 1,4%; OR 2,5; IC95%: 1,2 a 5,1; $p=0,01$; NNH= 49). El riesgo de abandonar el tratamiento por ansiedad también se vio incrementado (1% vs 0,3%; OR 3,0; IC95%: 1,1 a 8,4; NNH=166). Estos hallazgos son especialmente importantes porque los trastornos psiquiátricos eran un criterio de exclusión de los ensayos clínicos.

El Comité Asesor de la FDA publicó un informe ¹² sobre la seguridad de rimonabant en base a los datos de estos cuatro mismos ensayos en el que se recoge que el 26% de los pacientes con R20 experimentó un trastorno psiquiátrico frente a un 14% de los tratados con placebo (RR 1,9; IC95%: 1,5 a 2,3). En ese mismo análisis teniendo en cuenta todos los ensayos en fase II y III, se identificó un mayor riesgo de efectos adversos relacionados con el suicidio en los pacientes en tratamiento con R20 comparado con placebo (OR 2,0; IC95%: 1,2 a 3,4). Estos datos de seguridad determinaron el rechazo de la aprobación del rimonabant por la FDA, mientras que en Europa han originado la modificación de la ficha técnica por parte de la EMEA introduciendo como contraindicación el uso del fármaco en pacientes con depresión y/o en tratamiento con antidepresivos. El 22 de julio de 2008, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó una nota informativa sobre rimonabant y el riesgo de trastornos psiquiátricos, especialmente trastorno depresivo para informar de estos riesgos a los profesionales sanitarios.

En el ensayo STRADIVARIUS, en el que no se excluyeron los pacientes con historia de trastornos psiquiátricos, se observó una elevada proporción de efectos adversos psiquiátricos, principalmente depresión y ansiedad, en el grupo de los pacientes que tomaban rimonabant (43,4% vs 28,4%, $p<0,001$). Los efectos adversos psiquiátricos graves (depresión mayor, ideaciones suicidas e intentos de suicidio) aparecieron en el 4,7% de los pacientes tratados con el fármaco frente al 3,8% de los tratados con placebo ($p=0,52$). El abandono por efectos adversos también fue mayor en el grupo de rimonabant (17,5% vs 7,5%, $p<0,001$). Al incluir el estudio una población menos seleccionada, estos resultados pueden reflejar de forma más real el riesgo de depresión y ansiedad del tratamiento con rimonabant en la población general.

Contraindicaciones ¹

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (contiene lactosa).
- Lactancia.
- Depresión mayor y/o tratamiento antidepresivo en el momento actual.

Precauciones especiales de empleo ¹

Epilepsia: no se ha estudiado en pacientes en tratamiento para la epilepsia y debe utilizarse con precaución. En ensayos clínicos no se observaron diferencias en la incidencia de convulsiones en pacientes que recibieron rimonabant o placebo.

Depresión o problemas psiquiátricos: No debe utilizarse rimonabant en pacientes con ideación suicida en el momento actual y/o historia de ideación suicida y trastorno depresivo. Si se diagnostica depresión u otra enfermedad psiquiátrica durante la terapia con rimonabant, el tratamiento debe interrumpirse.

Enfermedad cardiovascular: Los pacientes que sufrieron un acontecimiento cardiovascular (p. ej. infarto de miocardio, ictus) en los 6 meses previos, se excluyeron de los estudios con rimonabant.

Utilización en situaciones especiales ¹

Embarazo: No existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. Los datos en animales no son concluyentes pero sugieren posibles efectos dañinos sobre el desarrollo embrional/fetal. No se recomienda su uso durante el embarazo.

- **Lactancia:** Rimonabant ha sido detectado en leche materna en ratas y podría inhibir el reflejo succionador. No se sabe si se excreta en leche humana. Está contraindicado durante la lactancia.
- **Insuficiencia hepática:** Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- **Insuficiencia renal:** No se precisan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave.
- **Niños y adolescentes:** No está recomendado en niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre eficacia y seguridad.
- **Ancianos.** No se precisan ajustes de dosis en pacientes ancianos. Debe utilizarse con precaución en pacientes mayores de 75 años, ya que la eficacia y seguridad no se han establecido suficientemente.

Interacciones ¹

Rimonabant se metaboliza in vitro a través del CYP3A y amidohidrolasa (predominantemente hepática).

Capacidad de otros medicamentos de afectar a rimonabant: con inhibidores potentes del CYP3A4, se espera un incremento en la exposición de rimonabant: ketoconazol, itraconazol, ritonavir, telitromicina, claritromicina, nefazodona.

Aunque no ha sido estudiado se espera que la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 pueda reducir la concentración plasmática de rimonabant y dar lugar a una pérdida de eficacia: rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, hierba de San Juan.

La administración conjunta de orlistat, etanol o lorazepam no tuvo efecto significativo en los niveles plasmáticos de rimonabant.

Capacidad de rimonabant de afectar a otros medicamentos: No se ha estudiado el efecto inhibitor in vivo sobre CYP2C8. Sin embargo, in vitro, rimonabant tuvo un efecto inhibitor leve sobre CYP2C8.

Rimonabant no inhibe o induce otras enzimas CYP o P-glicoproteínas (P-gp), in vitro. Esto se confirmó clínicamente con estudios específicos utilizando midazolam (sustrato CYP 3A4), warfarina (sustrato CYP 2C9) y digoxina (un sustrato P-gp).

El estado de equilibrio farmacocinético de una combinación de anticonceptivos orales, etinil estradiol/levonorgestrel, no se alteró significativamente tras la administración concomitante de rimonabant.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

En la actualidad hay otros dos fármacos indicados para el tratamiento de la obesidad, orlistat y sibutramina, con mecanismos de acción diferentes. Sin embargo, no existen ensayos comparativos entre rimonabant y estos fármacos.

En los ensayos clínicos, rimonabant a dosis de 20 mg ha mostrado ser más eficaz que placebo en la reducción del peso corporal, consiguiendo pérdidas modestas respecto a placebo en un año (4,7 kg; IC95%:4,1 a 5,3)¹³, algo superiores a las conseguidas con orlistat (2,9 kg; IC95%:2,5 a 3,2)¹³ y similares a sibutramina (4,2 kg; IC95%: 3,6 a 4,7)¹³. Tras dos años de tratamiento la mayoría de las pérdidas de peso observadas con rimonabant se consiguieron en los primeros 9 meses, obteniéndose después una estabilización en el peso. Sin embargo, los pacientes que durante el segundo año no tomaron el fármaco recuperaron su peso inicial.

La EMEA establece como un criterio de eficacia primaria válido para los tratamientos de la obesidad, la reducción del 10% del peso respecto al valor basal y que además esta reducción sea un 5% superior a la del placebo. Dicho objetivo se consigue en un porcentaje relativamente bajo de pacientes con los tres fármacos tras un año de tratamiento: 19% con rimonabant, 18% con sibutramina y 12% con orlistat¹³.

El tratamiento con rimonabant estuvo asociado a un aumento de los niveles de colesterol HDL y a una disminución de los niveles de triglicéridos, sin efectos significativos sobre colesterol total o colesterol LDL. Estos resultados podrían indicar la eficacia de rimonabant en la reducción del riesgo cardiovascular, objetivo del ensayo STRADIVARIUS en el que no se consiguieron los resultados esperados en la progresión de la enfermedad coronaria, por lo que son necesarios más estudios que demuestren una reducción en eventos de relevancia clínica, incluso estudios en los que se compare el rimonabant con las alternativas farmacológicas para el tratamiento de las dislipemias.

En pacientes diabéticos el rimonabant consiguió un modesto efecto favorable sobre la HbA1c. Sin embargo, la relevancia clínica no se ha demostrado frente a un comparador activo.

En los ensayos se incide en la mejora de la prevalencia del síndrome metabólico, definido éste según los criterios del NCEP-Atp III (perímetro de cintura, TG, cHDL, presión arterial y glucemia en ayunas). El comité evaluador de la Agencia Europea del Medicamento no acepta en la actualidad el síndrome metabólico como una entidad nosológica susceptible de tratamiento farmacológico. Aunque diabetes, hiperlipidemia e hipertensión son considerados como factores que incrementan el riesgo cardiovascular, no existe una definición generalizada de síndrome metabólico. Por ello, la Agencia Europea no autorizó la indicación de rimonabant en el manejo de los múltiples factores de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico.

Los principales problemas de seguridad de rimonabant están relacionados con efectos adversos psiquiátricos, incluyendo depresión y ansiedad. Esto adquiere importancia ya que la obesidad es una condición que puede estar asociada con trastornos depresivos, y en los ensayos principales se excluyeron los pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica o depresión graves, por lo que el rimonabant se ha contraindicado en pacientes con depresión mayor o en tratamiento con fármacos antidepresivos, y tampoco se recomienda su utilización en pacientes con trastornos psiquiátricos. El perfil de efectos adversos de los otros dos fármacos antiobesidad es diferente, siendo principalmente de tipo gastrointestinal para orlistat y vascular (hipertensión) para sibutramina¹³.

Se desconoce la seguridad y la eficacia del rimonabant en periodos superiores a los dos años, lo que parece especialmente importante si se tiene en cuenta que, por regla general, el tratamiento de la obesidad es a largo plazo.

En la actualidad, no se dispone de ensayos en los que se valore el efecto del rimonabant sobre la morbimortalidad cardiovascular en personas obesas, aunque con este objetivo, se ha puesto en marcha el estudio CRESCENDO en el que se prevén incluir 17.000 pacientes, y en el que se miden variables de morbimortalidad, cuyo fin está previsto para 2010.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: Sólo se han publicado estudios frente a placebo. Los comparadores serían orlistat o sibutramina. No hay estudios comparativos.

1. **Eficacia:** En comparaciones indirectas los resultados obtenidos en la pérdida de peso son similares a los obtenidos con sibutramina y superiores a orlistat.
2. **Seguridad:** En estudios indirectos se observa un diferente perfil de efectos adversos, con un incremento de las alteraciones psiquiátricas y/o depresivas.
3. **Pauta:** Igual a sibutramina, superior a orlistat.
4. **Coste:** Similar

Principio Activo	Presentación	PVP (€)	Posología	Coste diario (€)
Rimonabant	ACOMPLIA® 20 mgr 28 comprimidos recubiertos	109,28 €	20 mg/día	3,90 €
Orlistat	XENICAL® 120 mg 84 cáps	99,49 €	120 mg/8 h	3,55 €
Sibutramina	REDUCTIL® 10 mg 28 cáps	48,39 €	10-15 mg/día	1,73 – 1,78 €
	REDUCTIL® 15 mg 28 cáps	49,95 €		

CONCLUSIONES

- Rimonabant, administrado durante un periodo máximo de 2 años, en asociación con dieta y ejercicio físico, produjo una pérdida de peso superior a placebo de entre 4 y 5 kg en varios ensayos clínicos realizados en pacientes obesos o con sobrepeso con otros factores de riesgo (dislipémicos o diabéticos tipo 2). La mayor pérdida de peso ocurrió durante el primer año y sólo se mantuvo con la continuación del tratamiento. Los pacientes que tras el primer año abandonaron el tratamiento recuperaron el peso durante el segundo año.
- No existen ensayos para comparar el rimonabant con los dos fármacos actualmente indicados para el tratamiento de la obesidad, orlistat y sibutramina.
- Con el rimonabant se obtuvieron mejoras frente a placebo en otros parámetros metabólicos tales como perímetro de cintura, colesterol HDL, triglicéridos y en los pacientes diabéticos tipo 2 la HbA1c. No se modificaron los valores de colesterol total y colesterol LDL.
- No se dispone de datos que valoren el efecto del rimonabant sobre la morbimortalidad cardiovascular, aunque está en marcha un ensayo diseñado con esta finalidad.
- Los principales problemas de seguridad están relacionados con efectos adversos psiquiátricos, principalmente depresión y ansiedad, por lo que está contraindicado su uso en pacientes con patología depresiva. La seguridad de rimonabant no ha sido evaluada en periodos superiores a dos años.

FRASE RESUMEN: Rimonabant se une a las alternativas farmacológicas para el tratamiento de la obesidad, sin haber sido comparado con éstas, mostrando su uso un incremento de la frecuencia de trastornos psiquiátricos y/o depresivos; y estando pendiente de demostrar su utilidad en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

CALIFICACIÓN: NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO.

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ??

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Iñigo Gorostiza Hormaetxe. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- M^a Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de rimonabant: Acomplia®. Laboratorio Sanofi-Aventis.[actualizado diciembre 2007; accedido abril 2008]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/H-666-PI-es.pdf>
2. European Public Assessment Report (EPAR). Acomplia®. Scientific Discussion. [actualizado abril 2006; accedido abril 2008]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/AcompliaEparScientificD-en.pdf>
3. European Public Assessment Report (EPAR). Acomplia®. Acomplia H-C-666-II-04 Scientific Discussion. [actualizado octubre 2007; accedido abril 2008]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/Acomplia-H-C-666-II-04%20AR.pdf>
4. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J; 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(7): 761-75.
5. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S; 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. Lancet. 2005; 365(9468): 1389-97.
6. Van Gaal LF, Scheen AJ, Rissanen AM, Rössner S, Hanotin C, Ziegler; RIO-Europe Study Group. Long-term effect of CB1 blockade with rimonabant on cardiometabolic risk factors: two year results from the RIO-Europe Study. Eur Heart J. 2008. Advance Access published on April 15, 2008; doi:10.1093/eurheartj/ehn076.

7. Despres JP, Golay A, Sjostrom L; Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med.* 2005; 353(20): 2121-34.
8. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF; RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet.* 2006; 368(9548): 1660-72.
9. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Rodés-Cabau J, Cannon CP, Deanfield JE et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299(13):1547-60.
10. Simons-Mortons DG, Obarzanek E, Cutler JA. Obesity research – Limitations of methods, measurements, and medications. *JAMA.* 2006; 295(7): 826-8.
11. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2007; 370(9600):1706-13.
12. FDA Rimonabant Briefing Document. Endocrine and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. June 13,2007. [actualizado junio 2007; accedido junio 2007]. Disponible en : <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4306b1-fda-backgrounder.pdf>
13. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ.* 2008; 335(7631):1194-9.

Anexo 2. Tabla de Síntesis de la evidencia

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto / valores p/ Intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>EFC4743 RIO-North America</p> <p>(ref 4)</p> <p>Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, RIO-North America Study Group. JAMA. 2006; 295(7): 761-75. Financiado por Sanofi-Aventis.</p>	<p>EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, doble ciego, placebo-control.</p> <p>Duración: 2 años</p> <p>Objetivo: Evaluación de la eficacia y seguridad de rimonabant en asociación con dieta hipocalórica ajustada al nivel metabólico basal, en la reducción de peso corporal y factores de riesgos cardiometabólicos en pacientes obesos o pacientes con sobrepeso con factores de riesgo asociados.</p>	<p>N= 3.045 pacientes > 18 años con IMC\geq30 kg/m² (obesos) o IMC>27 kg/m² (sobrepeso) con dislipemia (definida como LDL-colesterol \geq130 mg/dl, HDL-col \leq 40mg/dl y/o TG\geq150 mg/dl) y/o hipertensión (PS\geq140 mmHg y/o PD\geq90 mmHg) tratados o no.</p> <p><u>Datos basales:</u> El 80% eran mujeres blancas y con un IMC aproximado de 37,5 kg/m², y un peso medio de 105 kg.</p> <p>Hubo un periodo de 4 semanas previas a la aleatorización, a ciego simple, en el que los pacientes recibieron una dieta hipocalórica que mantuvieron durante todo el estudio, así como actividad física.</p> <p><u>Criterios exclusión:</u> Fluctuaciones del peso corporal superiores a 5 kg en los últimos 3 meses; enfermedad cardíaca, renal, hepática, gastrointestinal, neuropsiquiátrica, o endocrina; diabetes tipo 1 o tipo 2; uso de fármacos con efecto sobre el apetito o el peso ; historia</p>	<p><u>1º año - 3 grupos:</u> -R20: Rimonabant 20 mg (n=1.219) -R5: Rimonabant 5 mg (n=1.214) - Placebo (n=607)</p> <p><u>2º año:</u> Los pacientes tratados con rimonabant fueron realeatorizados en cada grupo a placebo o a la misma dosis de rimonabant: -R5/R5 (R5 durante el primer año y R5 durante el segundo) (n=300) -R5/placebo (n=300) -R20/R20 (n=333) -R20/placebo (n=326) -Placebo/placebo (n=298)</p>	<p>Eficacia</p> <p><u>Variables principales:</u> Pérdida de peso en un año Prevención de recuperación de peso durante el segundo año Pacientes que consiguen una pérdida de peso \geq5% y \geq10% tras el primer año y el segundo Perímetro de cintura</p> <p><u>Variables secundarias:</u> - cHDL - prevalencia de síndrome metabólico (%pacientes con los criterios del NCEP ATP-III) - tensión arterial - glucosa e insulina en ayunas - triglicéridos - resistencia a la insulina (modelo HOMAIR)</p>	<p><u>1º año</u></p> <p>Diferencia Activo - Placebo:</p> <p>Pérdida de peso (Kg) R20: -4,7 (IC95%:-5,4 a -4,1) (p<0,001) R5: -1,3 (IC95%:-2,0 a -0,7) (p=0,001) Pérdida peso \geq5% : R20: 48,6% (p<0,001) R5: 26,1% (p=0,004) Placebo:20% Pérdida peso \geq10%: R20: 25,2% (p<0,001) R5: 10,6% (ns) Placebo: 8,5% Perímetro de cintura: R20: -3,6 cm (IC95%:-4,3 a -2,9) (p<0,001) R5: -0,6 cm (IC95%:-1,3 a -0,1) (ns)</p> <p>cHDL: R20: +7,2%* (IC95%:5,6 a 8,9) (p<0,001) R5: +2,3% (IC95%:0,6 a 4,0) (p=0,01) ctotal/cHDL: R20:-0,28 (IC95%:-0,35 a -0,21)(p<0,001) R5: -0,14 (IC95%:-0,21 a -0,07)(p<0,001) Síndrome metabólico: R20: -13,6% Placebo:-2,5% (OR 0,541, IC95% 0,415 a 0,706, p<0,001) Presión arterial: ns Glucosa en ayunas: ns</p>	<p>4 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat apropiada1 -Enmascaramiento: 0</p>

		actual de consumo de sustancias de abuso; cambios en el hábito tabáquico o abandono del tabaco en los últimos 6 meses.			<p>Insulina en ayunas: R20:-2,8μUI/m(IC95%:-4,1 a -1,5 p<0,001) R5:-1,7μUI/m (IC95%:-3,0 a -4,0 p=0,01) TG: R20:-13,2%*(IC95%:-17,7 a -8,7) (p<0,001) R5:-4,2%(IC95%:-8,8 a 0.3) (NS) Resistencia a insulina: R20:-0,8 (-1,2- -0,4) (p<0,001) R5:-0,6 (-1,0- -0.1) (p=0,01)</p> <p>Seguridad Tasas de abandonos y aparición de efectos adversos (EA). Estados de depresión y ansiedad (escala HAD).</p> <p>- % abandonos por EA: R20: 12,8%;R5: 9,4%; placebo 7,2% - EA más frecuentes que llevaron al abandono con R20: psiquiátricos, nerviosos y gastrointestinales. - EA con frecuencia ≥ 5% y con diferencias entre ambos grupos:, náuseas (11,2% vs 5,8%), ansiedad (6,1% vs 2,1%), insomnio (5,8% vs 4,4%), mareos (5,6% vs 4%), depresión (5,2% vs3,1%) y fatiga (5,2% vs 3,6%). Sin diferencias en las subescalas de depresión y ansiedad</p>	
RIO-North America (continuación – datos del 2º año)					<p>2º año <u>Pacientes que fueron realeatorizados a placebo:</u> R20 (1º año)+placebo (2º año): Recuperaron el peso y el perímetro de cintura. Incrementaron los niveles de TG y disminuyeron los de cHDL. <u>Pacientes que recibieron el mismo tratamiento durante los 2 años:</u> <u>Diferencia Activo - Placebo:</u> Pérdida de peso (Kg)</p>	

					<p>R20: -3,6 (-4,3- -3,0) (p<0,001) R5: -0,8 (-1,5- -0,1) (p=0,02) Pérdida peso ≥5%: R20: 40% Placebo:19% (OR 2,9, IC 95% 2,3-3,7, p<0,001) Pérdida peso ≥10%: R20: 17% Placebo: 8% (OR 2,3, IC 95% 2,1-3,3, p<0,001) Perímetro de cintura: R20: -2,8 cm (-3,6- -2,0 (p<0,001) R5: -0,2 cm (-1,0-0,5) (ns) cHDL: R20: +6,3%* (4,3-8,3) (p<0,001) R5: +0,5% (-1,5-2,5) (ns) ctotal/cHDL: R20: -0,22 (-0,3- -0,14)(p<0,001) R5: -0,08 (-0,16-0) (ns) Síndrome metabólico: Datos no publicados Presión arterial: ns Glucosa en ayunas: ns Insulina en ayunas: R20:-1,8μUI/m (-3,3- -0,4(p=0.1) R5:ns TG: R20:-8,5%*(-13,4- -3,7)(p<0,001) R5:-2,6%(-7,5- 2,2) (NS) Resistencia a insulina: R20:-0,6 (-1,0- -0,1) (p=0.01) R5: ns -% abandonos por EA: R20: 4,2%;R5: 6,3%; placebo 4% - EA con frecuencia ≥ 5% en pacientes con R20: infección del tracto respiratorio superior (16,5% vs 14,8%), nasofaringitis (19,2% vs 15,8%), artralgia (6,0% vs 9,7%).</p>
--	--	--	--	--	---

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto / valores p/ Intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>EFC4733 RIO-Europe (ref 5)</p> <p>Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S, RIO-Europe Study Group. The Lancet. 2005; 365: 1389-97.</p> <p>Financiado por Sanofi-Aventis.</p>	<p>EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, multinacional, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p>Duración: 2 años (publicados los resultados del estudio a 1 año)</p> <p>Objetivo: Evaluación de la eficacia y seguridad de rimonabant en la reducción del peso y mejora de factores de riesgo cardiovasculares en pacientes obesos o con sobrepeso y factores de riesgo asociados.</p>	<p>N= 1507 pacientes ≥ 18 años con IMC≥30 Kg/m², o con IMC>27 Kg/m² hipertensión (PS≥140 mmHg y/o PD≥90 mmHg) o con dislipidemia (definida como LDL-colesterol ≥3,36 mmol/l, HDL-col <1,03 mmol/l y TG≥1.69 mol/l).</p> <p><u>Datos basales:</u> El 80% fueron mujeres de raza blanca y con un IMC 36 Kg/m² y un peso medio de 100 Kg.</p> <p>Hubo un periodo de 4 semanas previas a la aleatorización en el que los pacientes recibieron una dieta hipocalórica que mantuvieron durante todo el estudio, así como actividad física.</p> <p><u>Criterios exclusión:</u> Peso variable (variaciones >5 kg en los tres meses anteriores al inicio), trastornos endocrinos esenciales, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares o pulmonares, trastornos hepáticos o renales y enfermedades esenciales neurológicas o psicológicas. Pacientes con historial depresivo necesitando</p>	<p><u>3 grupos:</u> - R20: Rimonabant 20mg/día (n=599) - R5: Rimonabant 5 mg/día (n=603) - Placebo (n=305)</p>	<p>Eficacia <u>Variable principal:</u> Pérdida de peso respecto a basal tras un año de tratamiento. % Pacientes que consiguen una pérdida de peso ≥5% y ≥10% tras un año.</p> <p><u>Variables secundarias:</u> - Perímetro de cintura. - Glucosa e insulina en ayunas. - cHDL y TG - Prevalencia de síndrome metabólico (%pacientes con los criterios del NCEP ATP-III) - Total/cHDLy cLDLI - Resistencia a insulina (modelo HOMA-IR).</p>	<p>Pérdida de peso respecto al basal: R20: -6,6 Kg (p<0,001) R5: -3,4 Kg (p=0,002) Placebo: -1,8 Kg</p> <p>Pérdida peso ≥5% : R20: 50,9% (p<0,001) R5: 33,2% (p<0,001) Placebo:19,2%</p> <p>Pérdida peso ≥10%: R20: 27,4% (p<0,001) R5: 10,1% (ns) Placebo: 7,3%</p> <p>Perímetro de cintura: R20: -6,5 cm (p<0,001) R5: -3,9 cm (p=0,002) Placebo:-2,4 cm</p> <p>Glucosa en ayunas: R20: -1,62 mg/dl (p=0,026) R5: -0,9 mg/dl (ns) Placebo: +0,54 mg/dl</p> <p>Insulina en ayunas: R20: -1,0 mU/l(p<0,001) R5: +0,3 mU/l (ns) Placebo: +1,8 mU/l</p> <p>cHDL: R20: +10,04 mg/dl (p<0,001) R5: +7,34 mg/dl (p=0,048) Placebo:+5,79 mg/dl</p> <p>TG: R20: -17,70 mg/dl (p<0,001) R5: -1,77 mg/dl (ns) Placebo:-0,88 mg/dl</p> <p>Síndrome metabólico: R20: -22,6% (p<0,001) R5: -12,6% (ns) Placebo: -8,5% (OR 0,44, IC95% 0,303-0,638, p<0,001)</p>	<p>4 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat apropiada: 1 -Enmascaramiento: 0</p>

		<p>hospitalización, dos o más episodios recurrentes de depresión, o intento de suicidio. Procedimiento quirúrgico previo de pérdida de peso. Uso de medicamentos que alteren el peso o el apetito, incluidas fármacos antiobesidad, corticoides, antidepresivos, neurolepticos, antihistamínico sistémicos no selectivos, sustitutos de nicotina, y antidiabéticos. No se permitió cambios en el tratamiento hipolipemiente. Pacientes que indicaron su intención de dejar de fumar. Consumidores de marihuana y hachis.</p>		<p>Seguridad Tasas de abandonos y aparición de efectos adversos (EA). Estados de depresión y ansiedad (escala HAD).</p>	<p>Col-Total/cHDL: R20: -0,71 (p<0,001) R5: -0,52 (ns) Placebo: -0,42 cLDL: R20: +0,08 mmol/l (ns) R5: +0,13 mmol/l (ns) Placebo: +0,17 mmol/l PAS: R20: -1,0 mmHg (ns) R5: -0,9 mmHg (ns) Placebo: +0,3 mmHg PAD: R20: -0,9 mmHg (ns) R5: -0,8 mmHg (ns) Placebo: +0,1 mmHg Resistencia a insulina: R20: -0,3 % (p=0,002) R5: 0,0 % (ns) Placebo: +0,4 %</p> <p>- % abandonos por EA: R20: 14,5%;R5: 8,3%; placebo 9,2% - EA más frecuentes en pacientes que abandonaron R20: nauseas, vómito, diarreas, dolor de cabeza, vértigos, y ansiedad. -El EA más común en todos los grupos que dio lugar a abandono fue trastorno depresivo del estado de ánimo. - EA con frecuencia ≥ 5% y con diferencias entre ambos grupos: infección del tracto respiratorio superior (5,5% vs 7,5%), bronquitis (5,7% vs 5,2%), dolor de cabeza (9,8% vs 13,4%), vértigos (8,7% vs 4,9%), nauseas (12,9% vs 4,3%), diarrea (7,2% vs 3,0%) - Sin diferencias en las subescalas de depresión y ansiedad (escala HAD)</p>	
--	--	--	--	---	--	--

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto / valores p/ Intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>RIO-Europe (ref 6) (continuación – datos del 2º año) Van Gaal LF, Scheen AJ, Rissanen AM, Rössner S, Hanotin C, Ziegler O, RIO-Europe Study Group. Eur Heart J. 2008. Advance access published on April 15, 2008; doi:10.1093/eurheart/ehn076.</p> <p>Financiado por Sanofi-Aventis.</p>					<p>Pérdida de peso respecto al basal: R20: -5,5 Kg (p<0,001) R5: -2,9 Kg (p=0,002) Placebo: -1,2 Kg</p> <p>Pérdida peso ≥5% : R20: 44,4% (p<0,001) R5: 29,8% (p<0,001) Placebo: 15,6%</p> <p>Pérdida peso ≥10%: R20: 22,0% (p<0,001) R5: 11,2% (p=0,026) Placebo: 6,3%</p> <p>Perímetro de cintura: R20: -5,7 cm (p<0,001) R5: -3,6 cm (p<0,001) Placebo:-1,8 cm</p> <p>Glucosa en ayunas: R20: -0,54 mg/dl (p=0,032) R5: +0,18 mg/dl (ns) Placebo: +1,44 mg/dl</p> <p>cHDL: R20: +10,42 mg/dl (p<0,001) R5: +7,72 mg/dl (p=0,002) Placebo: +5,41 mg/dl</p> <p>TG: R20: -15,04 mg/dl (p<0,001) R5: -5,31 mg/dl (ns) Placebo: 0,00 mg/dl</p> <p>Chol-Total/cHDL: R20: -0,69 (p<0,001) R5: -0,55 (p=0,024) Placebo:-0,42</p> <p>cLDL: R20: +0,15 mmol/l (ns) R5: +0,16 mmol/l (ns) Placebo: +0,16 mmol/l</p>	<p>4 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat apropiada: 1 -Enmascaramiento: 0</p>

					<p>PAS: R20: -0,6 mmHg (ns) R5: -0,5 mmHg (ns) Placebo: +0,5 mmHg</p> <p>PAD: R20: -1,0 mmHg (ns) R5: -0,9 mmHg (ns) Placebo: -0,3 mmHg</p> <p>Resistencia a insulina: R20: -0,1 (p=0,002) R5: +0,2 (p=0,04) Placebo: +0,8</p> <p>% pacientes con síndrome metabólico (NCEP ATP III): R20: 21,5% (p<0,001) R5: ---- Placebo: 32,1%</p> <p>- % abandonos por EA: R20: 18,9%;R5: 10,9%; placebo 13,1% .</p> <p>-Los EA más comunes que dieron lugar a abandono fueron trastornos psiquiátricos, gastrointestinales y del sistema nervioso,.</p> <p>- EA con frecuencia ≥ 5%: infecciones e ingestaciones (59,3% vs 55,7%), trastornos psiquiátricos (27,0% vs 17,7%), trastornos del sistema nervioso(29,4% vs 26,6%), trastornos vasculares (10,7% vs 11,1%), trastornos gastrointestinales (36,6% vs 29,8%),</p> <p>- Sin diferencias en las subescalas de depresión y ansiedad (escala HAD). Cambios similares a los del primer año.</p>	
--	--	--	--	--	---	--

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto / valores p/ Intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>EFC4735 RIO-Lipids</p> <p>(ref 7)</p> <p>Despres JP, Golay A, Sjöström L, RIO-Lipids Study Group. N Engl J Med. 2005; 353 (20): 2121-34.</p> <p>Financiado por Sanofi-Aventis.</p>	<p>EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, doble ciego, placebo-control.</p> <p>Duración: 1 año</p> <p>Objetivo: Evaluación de los efectos de rimonabant en asociación con dieta hipocalórica en la reducción de peso corporal en pacientes obesos o con sobrepeso, y con dislipemia no tratada, no diabéticos.</p>	<p>N= 1.036 pacientes 18-70 años con IMC entre 27 y 40 kg/m²; con dislipemia no tratados, TG = 1,7-7,9 mmol/l (150-700 mg/dl), ctot/cHDL>5 (en varones) y > 4,5 (en mujeres), o ambos; y variación en el peso corporal de menos de 5 Kg en los últimos 3 meses.</p> <p><u>Datos basales:</u> El 60% fueron mujeres y con un IMC 34 Kg/m² y un peso medio de 96 Kg.</p> <p>Hubo un periodo de 4 semanas previas a la aleatorización, a ciego simple, en el que los pacientes recibieron una dieta hipocalórica que mantuvieron durante todo el estudio, así como actividad física.</p> <p><u>Criterios exclusión:</u> Tratamiento farmacológico de dislipemia en las 6 semanas anteriores al estudio, tratamiento farmacológico del sobrepeso en los 3 meses anteriores o con dieta baja en calorías los 6 meses anteriores, diabetes tipo 1 o tipo 2, enfermedad cardíaca, renal, hepática, gastrointestinal o endocrina, depresión severa, tratamiento de epilepsia, TA>165/105, cumplimiento<80% en dieta hipocalórica y placebo en el</p>	<p><u>3 grupos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - R20: Rimonabant 20 mg (n=346) - R5: Rimonabant 5 mg (n=345) - Placebo (n=342) 	<p>Eficacia</p> <p><u>Variable principal:</u> Pérdida de peso en un año Pacientes que consiguen una pérdida de peso ≥5% y ≥10% tras el primer año</p> <p><u>Variables secundarias:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - cHDL - triglicéridos - glucosa e insulina en un test de tolerancia a la glucosa oral - prevalencia de síndrome metabólico (%pacientes con los criterios del NCEP ATP-III) - perímetro de cintura - niveles de leptina y adiponectina - marcadores bioquímicos de riesgo cardiovascular relevantes 	<p>Diferencia respecto al basal (LOCF):</p> <p>Pérdida de peso (Kg) R20: -6,9 (p<0,001) R5: -3,1 (p=0,001) Placebo: -1,5</p> <p>Pérdida peso ≥5% : R20: 58,4% (p<0,001) R5: sin dato Placebo: 19,5%</p> <p>Pérdida peso ≥10%: R20: 32,6% (p<0,001) R5: sin dato Placebo: 7,2%</p> <p>Perímetro de cintura: R20: -7,1 cm (p<0,001) R5: -3,5 cm (P=0.029) Placebo: -2,4 cm</p> <p>TG: R20: -12,6%*(p<0,001) R5: +1,2% (NS) Placebo: -0,2 %</p> <p>cHDL: R20: +19,1%* (p<0,001) R5: +14,2% (p=0,025) Placebo: +11%</p> <p>LDL: R20: +7,2%* (NS) R5: +6,6% (NS) Placebo: +7%</p> <p>ctotal/cHDL: R20: -0,72 (p<0,001) R5: -0,47 (NS) Placebo: -0,40</p> <p>Tamaño de LDL (A): R20: +0,3 (p<0,001) R5: -1 (NS) Placebo: -0,9</p>	<p>3 puntos</p> <ul style="list-style-type: none"> -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat apropiada: 0 -Enmascaramiento: 0

		<p>periodo previo de 4 semanas, abandono del tabaco en los últimos 6 meses o intención de dejarlo (los pacientes que dejaron de fumar durante el estudio se excluyeron).</p>		<p>Seguridad Tasas de abandonos y aparición de efectos adversos (EA). Ritmo cardiaco, intervalo QT, tensión arterial. Estados de depresión y ansiedad (escala HAD).</p>	<p>Proporción de LDL pequeñas (%): R20: -1,5 (p=0,002) R5: +2,2 (NS) Placebo: +3,2 Glucosa en ayunas: ns Insulina en ayunas: R20:-1,7µUI/m (p<0,016) R5:+0,4µUI/m (NS) Placebo: +0,9 µUI/m Síndrome metabólico: R20: -27,1%¹ Placebo: -10,9% (OR 0,429, IC95% 0,295-0,623, p<0,001) Adiponectina²: R20:+2,2 µg/ml (p<0,001) R5:(NS) Placebo: +0,7 µg/ml Leptina plasmática: R20:-4,1 ng/ml (p<0,001) R5: -2,3 ng/ml (p<0,001) Placebo: -0,3 ng/ml Proteína C reactiva: R20:-0,9 mg/l (p<0,020) R5: -0,2 mg/l (NS) Placebo: -0,4 mg/l</p> <p>- % abandonos por EA: R20: 15%;R5: 8,4%; placebo 7,0% - EA más frecuentes que llevaron al abandono con R20: depresión, ansiedad y náuseas. - EA con frecuencia ≥ 5% con diferencias entre los grupos: náuseas (12,7% vs 3,2%), mareos (10,4% vs 6,7%), gripe (9,5% vs 5,3%), ansiedad (8,7% vs 3,8%), diarrea (7,2% vs 4,1%), insomnio (6,4% vs 2,6%).</p> <p>No hubo diferencias en el ritmo cardiaco, intervalo QT, depresión y ansiedad (escala HAD).</p>	
--	--	--	--	---	---	--

					Diferencias frente a basal: PAS – 2,1 mmHg con R20 vs –0,3 mmHg con placebo, p=0,048; PAD –1,7 mmHg con R20 vs –0,2 mmHg con placebo, p=0,011.	
<p>EFC4736 RIO-Diabetes (ref 8) Scheen AJ, Finer Z, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, RIO- Diabetes Study Group. The Lancet. 2006; 368: 1660-72.</p> <p>Financiado por Sanofi-Aventis.</p>	<p>EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, multinacional, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p>Duración: 1 año</p> <p>Objetivo: Evaluación de la eficacia y seguridad de rimonabant en la reducción del peso y mejora de factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con sobrepeso u obesos y con diabetes tipo 2 mal controlada con metformina o sulfonilureas.</p>	<p>N= 1047 pacientes 18-70 años, con IMC 27-40 Kg/m², diabéticos tipo 2 (HbA1c: 6,5- 10% y glucosa en ayunas 5,55- 15,04 mmol/l), tratados con metformina o sulfonilurea en monoterapia al menos 6 meses y mal controlados.</p> <p><u>Datos basales:</u> El 50% fueron mujeres y con un IMC 34 Kg/m² y un peso medio de 96 Kg.</p> <p>Hubo un periodo de 4 semanas previas a la aleatorización en el que los pacientes recibieron una dieta hipocalórica que mantuvieron durante todo el estudio, así como actividad física.</p> <p><u>Criterios exclusión:</u> Peso variable (variaciones >5 kg en los tres meses anteriores al inicio), y trastornos clínicamente significativos, incluidos complicaciones de la diabetes severas micro o macrovasculares, TAS>160 mmHg o TAD>9,5 mmHg; embarazo o lactancia; recientes cambios en hábito tabaquico o planes de dejarlo, uso de fármacos antiobesidad</p>	<p>3 grupos: -R20: Rimonabant 20mg/día (n=339) - R5: Rimonabant 5 mg/día (n=358) - Placebo (n=348) (2 pacientes aleatorizados no fueron tratados)</p>	<p>Eficacia <u>Variable principal:</u> Cambio de peso desde última medida tomada (LOCF) respecto a basal.</p> <p><u>Variables secundarias:</u> -Perímetro de cintura. -HbA1c -cHDL y TG. -Glucosa e insulina en ayunas. -Proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR) -Concentraciones de leptina -Prevalencia de síndrome metabólico (%pacientes con los criterios del NCEP ATP-III). - Presión arterial.</p>	<p>Pérdida de peso respecto basal: R20: -5,3 Kg (p<0,0001) R5: -2,3 Kg (p=0,01) Placebo: -1,4 Kg Pérdida >=5% : R20: 49,4% (p<0,0001) R5: 21,7% (p=0,02) Placebo:14,5% Pérdida>=10%: R20: 16,4% (p<0,0001) R5: 6,2% (p=0,01) Placebo: 2,0% Perímetro de cintura: R20: -5,2 cm (p<0,0001) R5: -2,9 cm (p=0,02) Placebo:-1,9 cm HbA1c: R20: -0,6 % (p<0,0001) R5: -0,1 % (p=0,03) Placebo:+0,1% HbA1c<6,5%(% de pacientes): R20: 43% (p<0,0001) Placebo: 21% HbA1c<7%(% de pacientes): R20: 68% (p<0,0001) Placebo: 48% cHDL: R20: +15,4% (p<0,0001) R5: +9,2% (p=0,08) Placebo:+ 7,1% TG: R20: -9,1% (p<0,0001) R5: +1,3% (p=0,07) Placebo:+7,3% Glucosa en ayunas: R20: -11,53 mg/dl (p<0,0001) R5: +5,41 mg/dl (ns) Placebo:+5,95 mg/dl Insulina en ayunas:</p>	<p>4 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat apropiada: 1 -Enmascara miento: 0</p>

		en los últimos tres meses; o uso de medicación que afecte al peso corporal		<p>Seguridad Tasas de abandonos y aparición de efectos adversos (EA). Estados de depresión y ansiedad (escala HAD).</p>	<p>R20: -0,7 µIU/ml (p=0,25) R5: +0,7 µIU/ml (p=0,76) Placebo:+0,4 µIU/ml Proteína C reactiva: R20: -1,4 mg/l (p=0,02) R5: -0,5 mg/l (p=0,48) Placebo: 0 mg/l Leptina: R20: -0,3 ng/l (p<0,0001) R5: +1,9 ng/l (p=0,03) Placebo:+3,1 ng/l Síndrome metabólico (mejora): R20: 26% (p=0,02) R5: 22% (p=0,21) Placebo: 18% Presión Sistólica: R20: -0,8 mmHg (p=0,02) R5: -0,4 mmHg (p=0,04) Placebo:+1,6 mmHg Presión Diastólica: R20: -1,0 mmHg (p=0,06) R5: -0,4 mmHg (p=0,70) Placebo:-0,7 mmHg - % abandonos por EA: R20: 15%;R5: 8%; placebo 5% - EA más frecuentes en pacientes que abandonaron R20: trastornos depresivos, náuseas, y vértigos. - EA con frecuencia ≥ 5% con diferencias entre grupos: nasofaringitis (12% vs placebo 21%), náuseas (12% vs 6%), vértigos (9% vs 5 %), infección del tracto respiratorio superior (7% vs 9 %), vómitos (5% vs 2%), hipoglucemia (5% vs 2%), y ansiedad (5% vs 3%). - Sin diferencias en las subescalas de depresión y ansiedad (escala HAD).</p>	
--	--	--	--	--	--	--

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto / valores p/ Intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>STRADIVARIUS</p> <p>(ref 9)</p> <p>Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Rodes-Cabau J, Cannon CP, Deanfield JE et al</p> <p>JAMA. 2008;299(13): 1547-1560.</p>	<p>EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, multinacional, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p>Duración: 18 meses</p> <p>Objetivo: Determinar si la pérdida de peso y los efectos metabólicos de rimonabant, reducen la progresión de la enfermedad coronaria en pacientes con obesidad abdominal y factores de riesgo asociados.</p>	<p>N= 839 pacientes > 18 años con un perímetro de cintura de 88 cm para mujeres y 102 cm para los hombres.</p> <p>Eran fumadores de más de 10 cigarros al día; ó tenían que presentar 2 ó más de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: triglicéridos\geq150mg/dl, c-HDL<40mg/dl en hombres y c-HDL<50mg/dl en mujeres; glucosa en ayunas >110 mg/dl ó presión arterial\geq140/90 mmHg ó en tratamiento con antihipertensivos.</p> <p>Además presentaban una obstrucción coronaria que requería una angiografía coronaria.</p> <p><u>Datos basales:</u> El 65% fueron hombres y con un IMC 35,3 Kg/m² y un peso medio de 103,5 Kg.</p> <p>Los pacientes recibieron consejo dietético y si era necesario antitabáquico.</p> <p><u>Criterios exclusión:</u> Cirugía de perdida de peso, diabetes mal controlada (HbA1c>10%), test de orina positivo para tetrahidrocannabinol, uso de fármacos antiobesidad como</p>	<p><u>2 grupos:</u></p> <p>-R20: Rimonabant 20mg/día (n=422)</p> <p>- Placebo (n=417)</p>	<p><u>Eficacia</u></p> <p><u>Variable principal:</u> %Volumen de la placa de ateroma (PAV)</p> <p><u>Variables secundarias:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Volumen total de ateroma normalizado (TAV) - Variación en el peso -Perímetro de cintura. -cHDL y TG. -cLDL - Glucosa e insulina en ayunas. -Proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR) - HbA1c - Insulina en ayunas - Presión arterial. 	<p>Diferencia respecto al basal:</p> <p>PAV R20: +0,25% (p=0,22) Placebo: +0,51%</p> <p>TAV R20: -2,2 mm³ (p=0,03) Placebo: +0,88 mm³</p> <p>Pérdida de peso (Kg) R20: -4,3 (p<0,001) Placebo: -0,5</p> <p>Perímetro de cintura: R20: -4,5 cm (p<0,001) Placebo: -1,0 cm</p> <p>LDL: R20: -3,8 mg/dl (p=0,78) Placebo: -3,2 mg/dl</p> <p>cHDL: R20: +5,8 mg/dl (p<0,001) Placebo: +1,8 mg/dl</p> <p>TG: R20: -24,8mg/dl (p<0,001) Placebo: -8,9 mg/dl</p> <p>Proteína C reactiva: R20: -1,3 mg/l (p<0,001) Placebo: -0,9 mg/l</p> <p>HbA1c: R20: +0,11 % (p<0,001) Placebo: +0,4%</p> <p>Insulina en ayunas: R20: -13,7 pmol/l (p<0,001) Placebo: +7,8 pmol/l</p> <p>Presión Sistólica: R20: +2,1 mmHg (p=0,34) Placebo: +2,9 mmHg</p> <p>Presión Diastólica: R20: -0,09 mmHg (p=0,13) Placebo: +0,7 mmHg</p>	<p>4 puntos</p> <ul style="list-style-type: none"> -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat apropiada: 1 -Enmascaramiento: 0

		<p>orlistat o sibutramina al comienzo o durante el estudio.</p>		<p>Seguridad</p> <p>Efectos adversos (general)</p> <p>Efectos adversos (graves)</p> <p>Tasas de abandonos y aparición de efectos adversos (EA).</p> <p>Estados de depresión y ansiedad (escala HAD).</p>	<p>% abandonos por EA: R20 17,5%; placebo 7,5% (p<0,001)</p> <p>- EA más frecuentes en pacientes que abandonaron el tratamiento y con diferencias respecto a placebo: trastornos psiquiátricos (9,5% R20 vs 3,1% placebo), principalmente depresión (3,6% vs 1,2%) y ansiedad (3,1% vs 0,7%); trastornos gastrointestinales (3,6% vs 1,0%), principalmente náuseas (3,1% vs 0,2%)</p> <p>EA más frecuentes con diferencias entre grupos: trastornos psiquiátricos (43,4% vs 28,4%), principalmente depresión (16,8% vs 11,3%) y ansiedad (18,0% vs 11,8%); fatiga (10,9% vs 6,0%), trastornos gastrointestinales (33,6% vs 17,8%), principalmente náuseas (14,9% vs 5,5%), diarrea (7,8% vs 3,4%), vómitos (5,5% vs 1,9%).</p> <p>Sin diferencias en efectos adversos cardiovasculares (muerte, IM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y hospitalización)</p>	
--	--	---	--	---	---	--