



## ARTÍCULO ESPECIAL

# TRAMOMTANA (Tratamiento Multidisciplinar de la Obesidad Mórbida: Medicamentos, Terapia de comportamiento, Apoyo Nutricional y Actividad física). De la pregunta a la realidad de un ensayo clínico investigador iniciado (II)

Juan Tur<sup>a</sup>, María Alòs<sup>a</sup>, Lourdes Iglesias<sup>a</sup>, Lourdes Luque<sup>a</sup>, Antoni Colom<sup>a</sup>, Antonio Escudero<sup>a</sup>, David Martínez<sup>a</sup>, Alberto Pagán<sup>b</sup>, Elena Ugarriza<sup>a</sup>, Marga Frontera<sup>a</sup>, Gabriela Nicola<sup>a,c</sup>, Antonio Palomero<sup>d</sup>, Santiago Tofé<sup>c</sup>, Juan Ramón Urgeles<sup>c</sup>, María Antonia Barceló<sup>e</sup>, Marta Couce<sup>f</sup>, Mónica De La Peña<sup>g</sup>, Miguel Fiol<sup>h,j</sup>, Baltasar Cortés<sup>a</sup>, Emma Terés<sup>i</sup>, Ángela Tumbarello<sup>j</sup>, Cristina Álvarez<sup>b</sup>, Ramón Salinas<sup>b</sup>, Vicente Pereg<sup>c</sup>, Xavier González<sup>b</sup> y Bartolomé Burguera<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Investigación-CAIBER, Hospital Universitario Son Espases, Mallorca, España

<sup>b</sup> Cirugía General, Hospital Universitario Son Espases, Mallorca, España

<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Son Espases, Mallorca, España

<sup>d</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Espases, Mallorca, España

<sup>e</sup> Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Son Espases, Mallorca, España

<sup>f</sup> Biobanco, Servicio de Patología, Hospital Universitario Son Espases, Mallorca, España

<sup>g</sup> Servicio de Respiratorio, Hospital Universitario Son Espases, Mallorca, España

<sup>h</sup> Unidad Coronarias, CIBER Fisiopatología, Obesidad y Nutrición (CB06/03), Instituto de Salud Carlos III, Hospital Universitario Son Espases, Mallorca, España

<sup>i</sup> Gestión económica, Hospital Universitario Son Espases, Mallorca, España

<sup>j</sup> Servicio Atención al Paciente, Hospital Universitario Son Espases, Mallorca, España

Recibido el 8 de julio de 2010; aceptado el 14 de abril de 2011

### PALABRAS CLAVE

Programa de pérdida de peso;  
Educación para la salud;

**Resumen** Comunicamos la puesta en marcha de un programa intensivo y multidisciplinar de pérdida de peso en pacientes con obesidad mórbida (OM). Este ensayo clínico se basa en la educación para la salud, el apoyo en el proceso de cambio, los medicamentos y las sesiones de terapia de grupo. Nuestra intención es demostrar que los resultados obtenidos con este programa de pérdida de peso a 2 años son, cuando menos, comparables a los resultados que se obtienen con la cirugía bariátrica en estos pacientes con OM. Es nuestra intención igualmente

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bartolome.burguera@ssib.es (B. Burguera).

Metodología de investigación;  
Obesidad mórbida;  
Ensayo clínico;  
Interdisciplinariedad

## KEYWORDS

Weight loss program;  
Health education;  
Research methodology;  
Morbid obesity;  
Clinical trial;  
Interdisciplinarity

demostrar que este tratamiento multidisciplinar induce una mejoría de las comorbilidades y está asociado a un menor gasto en el presupuesto de nuestro Sistema Nacional de Salud.

© 2010 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## TRAMOMTANA (Multidisciplinary treatment of morbid obesity: Medication, behavioral therapy, nutritional support, and physical activity). From question to reality in an investigator-initiated clinical trial (II)

**Abstract** Implementation of an intensive, multidisciplinary weight loss program in patients with morbid obesity is reported. This program is based on behavioral changes, lifestyle intervention, medication, and group therapy sessions. Our objective is to show that the results achieved with this two-year weight loss program will be at least similar to those achieved with bariatric surgery in patients with morbid obesity. We also intend to show that this multidisciplinary treatment induces an improvement in the comorbidity rate associated to smaller costs for our national health system.

© 2010 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La obesidad se ha convertido en un grave problema de salud pública y ha alcanzado el nivel de pandemia en Estados Unidos, donde el 64% de la población adulta (100 millones) padece sobrepeso y el 30% de la población es clínicamente obeso (índice de masa corporal [IMC]  $>30 \text{ kg/m}^2$ ), afectando al 14% de niños y adolescentes<sup>2</sup>. En España, el índice de obesidad entre la población adulta es del 14,5% y la prevalencia de obesidad mórbida (OM) es del 2-3%<sup>3</sup>. El coste del tratamiento de la obesidad supone alrededor del 7% del presupuesto nacional de salud<sup>1</sup>.

Existe la idea generalizada en la comunidad científica de que la cirugía bariátrica sería el único tratamiento efectivo para individuos con IMC superior a  $40 \text{ kg/m}^2$ , aunque en muy pocos casos los individuos que van a someterse a cirugía han participado en un programa médico de pérdida de peso supervisado antes de la cirugía bariátrica.

Este es un requisito indicado por el panel de consenso (NIH): «Los candidatos potenciales deberían haber mostrado incapacidad para perder peso con tratamiento no quirúrgico»<sup>4</sup>.

Diferentes estudios han demostrado el efecto beneficioso que los planes dietéticos, los programas de terapia de comportamiento y el ejercicio físico tienen sobre la pérdida de peso y, consecuentemente, la mejora de las enfermedades asociadas a la obesidad<sup>5-8</sup>. Igualmente varios estudios han mostrado el efecto beneficioso de medicamentos como la sibutramina y el orlistat, reduciendo el peso y mejorando los perfiles glucémico y lipídico. Los sujetos participantes en estos ensayos clínicos también recibían consejo dietético<sup>9-13</sup>.

Wadden et al<sup>14</sup> demostraron la eficacia de un tratamiento multidisciplinar que incluía terapia de comportamiento y farmacoterapia en pacientes con obesidad (no mórbida). Por otra parte, es importante señalar que el estudio sueco de obesidad (SOS Study) demostró que los pacientes que habían sido operados con un bypass gástrico perdían un 36% de su peso al año tras la cirugía bariátrica. Es muy probable que esta diferencia de pérdida de peso entre el tratamiento médico y el quirúrgico vaya disminuyendo con el paso de los años, especialmente si el grupo médico recibe el mismo grado de atención y seguimiento personalizado que habitualmente se proporciona a los pacientes que se someten a cirugía bariátrica<sup>15</sup>.

Diversos grupos han mostrado el efecto beneficioso de la cirugía bariátrica en pacientes con OM, reduciendo el peso y aliviando de forma significativa las complicaciones de la obesidad, especialmente la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), la hiperlipidemia y la apnea del sueño<sup>15-19</sup>. Sin embargo, es evidente que no podemos considerar la cirugía bariátrica en todos los pacientes con OM, y por ello es imperativo diseñar una estrategia terapéutica que pueda ser efectiva en esta población de pacientes con OM, que lleva asociado un alto índice de morbimortalidad y de gasto sanitario.

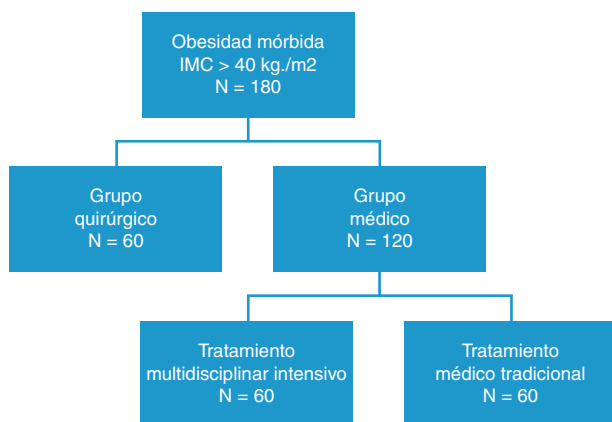


Figura 1 Esquema de aleatorización.

## Objetivos

El objetivo principal del estudio TRAMOMTANA es evaluar, en pacientes con OM, el impacto de un programa de pérdida de peso intensivo, multidisciplinar, no quirúrgico, que incluya: educación para la salud nutricional, fomento de la actividad física, medicamentos y apoyo en el proceso de cambio en el estilo de vida.

Los resultados obtenidos se comparan a un grupo quirúrgico constituido por pacientes con OM que se han sometido a cirugía bariátrica como tratamiento de su obesidad y a un grupo médico que recibe el tratamiento tradicional (fig. 1). Este estudio aleatorizado se está llevando a cabo durante un periodo de 24 meses, y la intervención se inició en noviembre 2009.

## Principales parámetros de análisis

### Medida del resultado primario

- **Peso.** Este estudio evalúa de forma mensual el impacto de este programa médico sobre la pérdida de peso corporal (reducción del IMC). El peso individual se obtendrá basal y mensualmente durante la asistencia a las sesiones de grupo. Estas mediciones se documentan en el cuaderno de recogida de datos de cada participante en el estudio.
- **Altura.** Se mide basalmente.
- **Perímetro de la cintura.** Se mide al inicio del estudio y cada mes.

### Medición de los resultados secundarios

- **Glucemia y hemoglobina glucosilada.** El estudio TRAMOMTANA incluye la medición de la hemoglobina glucosilada y la glucemia en ayunas basalmente y cada 6 meses. Estos análisis se llevan a cabo en el Laboratorio Central del Hospital Universitario Son Espases (HUSE). Además, el grupo de endocrinología supervisa el uso de fármacos para el tratamiento de la diabetes.
- **Albuminuria.** Control de la función renal.
- **Presión arterial.** Se mide al inicio y cada mes durante las sesiones de grupo. Además, el grupo de endocrinología supervisa el uso de fármacos para el tratamiento de la hipertensión.
- **Concentración de lípidos/lipoproteínas** (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos). Se miden en el Laboratorio Central del HUSE cada 6 meses. Las muestras de plasma se almacenan a  $-80^{\circ}\text{C}$  en congeladores. La colección de muestras de sangre en ayunas se recoge basalmente y cada 6 meses.
- **Número de apneas obstructivas del sueño.**
- **Composición corporal.** Se evalúa por DEXA y bioimpedancia basal y anual.

## Otros parámetros de análisis

- **Parámetros psicológicos y de calidad de vida:**
  - Ansiedad. Evaluado mediante el test de Hamilton. Basal y anual.
  - Depresión. Mediante el test de Hamilton. Basal y anual.
  - Impulsividad. Mediante la prueba de Plutchik. Basal y anual.

- Satisfacción sexual. Mediante el Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS). Basal y anual.
- Trastornos alimentarios. Mediante el Inventario de Trastornos de la Alimentación 2 (EDI-2). Basal y anual.
- Calidad de vida relacionada con la salud. Mediante el cuestionario genérico SF-36 Health Survey. Basal y anual.
- **Número de hospitalizaciones.** Se caracteriza el impacto relativo de la intervención del programa en el número de hospitalizaciones requeridas por los participantes.
- **Costes y rentabilidad.** El TRAMOMTANA estima el coste y la rentabilidad asociados a esta intervención multidisciplinar intensiva, comparado al tratamiento quirúrgico.

Los sujetos participantes se seleccionaron durante 6 meses en las consultas de endocrinología y del servicio de cirugía del Hospital Universitario Son Dureta.

Durante la visita de selección o cribado verificamos que los participantes cumplían los criterios para entrar en el estudio, obtener el consentimiento informado, revisar los análisis de sangre y aleatorizar los participantes en el estudio.

Durante la primera visita el investigador principal o un colaborador revisó el proyecto en detalle con los individuos interesados. Se revisaron los beneficios y riesgos potenciales de participar en este estudio y se contestaron todas las preguntas que estos individuos pudieran tener con respecto a su participación en el estudio. Durante estas visitas también se informó a los participantes de las diferentes consultas de seguimiento que tendrán (endocrinología, enfermería, psiquiatría, médico-deportiva y fisioterapia) y de la participación obligatoria en las sesiones de grupo. A todos los reclutados y familiares que desearon asistir se les ofreció, además, una sesión informativa con los responsables del estudio en el que se les detallaron los riesgos y se despejaron sus dudas, siguiendo las Normas de Helsinki de investigación biomédica. Hubo cierta flexibilidad en el número de visitas que este proceso ha llevado, pero consideramos que todos estos puntos debían ser tratados con la mayor exhaustividad antes de la aleatorización. La aleatorización se llevó a cabo en una proporción 1:1 a uno de los dos grupos antes mencionados. Esta aleatorización se llevó a cabo a través de un programa estadístico.

La fecha final del ensayo será el 31 de diciembre de 2011, ya que la duración del periodo de intervención es de 2 años. Al ser un objetivo del estudio la valoración de los cambios que se produzcan en ese plazo, el estudio no finalizará antes del mismo.

El estudio TRAMOMTANA, en lo que al grupo de intervención se refiere, pretende demostrar el fuerte componente terapéutico de la comunicación y la atención intensiva. Tenemos a disposición de los participantes en el estudio un número de teléfono móvil (6262XXX89 de 08 a 20h los siete días de la semana) para mantener la interacción durante todo el estudio, que, junto con el blog <http://tramomtana.blogspot.com>, configuran herramientas que permiten primero el contacto directo de los participantes con el equipo y, una vez finalizado el estudio, dar difusión a los resultados, sean estos positivos o negativos, a través de esta vía y/o las diferentes publicaciones de carácter científico que pudieran generarse.

## Diseño del estudio

El TRAMOMTANA es un ensayo clínico aleatorizado, de grupos paralelos, que examina el impacto de un programa multidisciplinar sobre la pérdida del peso, el perfil metabólico y enfermedades asociadas en pacientes con OM. Es preciso indicar que el diseño de estudios previos que comparaban el efecto de bypass gástrico con cambios de hábitos de vida en pacientes con OM no fue aleatorizado<sup>8</sup>.

Los participantes que cumplían los criterios de inclusión y que no quisieron someterse a cirugía bariátrica fueron incluidos en el brazo del tratamiento médico y fueron aleatorizados a:

- Grupo multidisciplinar intensivo (n = 60). Reciben un tratamiento que combina la modificación del estilo de vida (modificaciones en la dieta, aumento de actividad física) con el apoyo en el proceso de cambio, basado fundamentalmente en la adquisición de herramientas y conocimientos. Este grupo está supervisado por un equipo compuesto por: enfermero máster oficial en nutrición, médico especialista en medicina deportiva, fisioterapeuta y endocrinólogo. En las sesiones de terapia de grupo también participa personal del servicio de psiquiatría/psicología.
- Grupo médico con tratamiento tradicional (grupo tradicional) (n = 60).
- Grupo quirúrgico (n = 60). Los pacientes que cumplían criterios para cirugía bariátrica y deseaban operarse entraron en este grupo, constituido por 60 individuos que se están sometiendo a cirugía bariátrica.

Los tres grupos participantes han tenido una visita inicial con los diferentes facultativos incluyendo: endocrinólogo, enfermero, psiquiatra, fisioterapeuta y médico especialista en medicina deportiva.

El grupo multidisciplinar intensivo (grupo experimental) está participando en visitas periódicas cada 3 meses con este grupo de especialistas y también está atendiendo a sesiones de grupo semanales durante los 3 primeros meses del estudio y cada 15 días los 21 meses siguientes.

## Selección de la población de estudio

Hemos seleccionado ya a 140 de los 180 sujetos con OM (IMC >40 kg/m<sup>2</sup>) que participan en el estudio, de edades comprendidas entre 18-65 años con una o más comorbilidades.

Los criterios de elegibilidad para el estudio TRAMOMTANA identifican a participantes que tienen OM con DMT2 y/o comorbilidades, riesgo moderado para la ocurrencia de enfermedad cardiovascular, que están dispuestos a seguir el protocolo descrito como intervención, y que aceptan ser aleatorizados para participar en el estudio.

## Criterios de inclusión

- Edad comprendida entre los 18 y los 65 años.
- Varones o mujeres de cualquier grupo étnico con IMC >40 kg/m<sup>2</sup>.
- Presentar una presión arterial <160/100 mmHg (sistólica/diastólica). Los pacientes cuya presión arterial

exceda estos niveles durante la visita de cribado empezarán tratamiento antihipertensivo. Tales individuos pueden ser reevaluados 3 meses después para valorar de nuevo su elegibilidad basada en la presión arterial.

- Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, o no. La DMT2 será diagnosticada de acuerdo a los criterios de la Sociedad Americana de Diabetes de 1997: glucosa en ayunas >126 mg/dl, síntomas de hiperglucemia con valores de glucosa en plasma >200 mg/dl o glucemia >200 mg/dl 2 h después de una carga oral de glucosa de 75 g. Tanto los individuos tratados con medicación oral como con insulina serán candidatos a participar en este estudio.
- Presentar una HbA1c menor del 11%. Los pacientes cuya HbA1c exceda estos valores durante la visita de cribado empezarán tratamiento hipoglucemiante. Tales individuos pueden ser reevaluados 3 meses después para valorar de nuevo su elegibilidad basada en la HbA1c.
- El paciente debe presentar un nivel de triglicéridos en ayunas menor de 600 mg/dl.
- El paciente puede presentar o no enfermedad cardiovascular. Potenciales sujetos para el estudio incluyen aquellos con una historia de infarto de miocardio no complicado, bypass de arteria coronaria, angiografía coronaria percutánea, historia de stents coronarios, angina cardiaca crónica estable, historia de arritmias complejas en reposo o inducidas por ejercicio y enfermedad cardiaca congestiva (clase estable de NYHA I o II) si han pasado más 3 meses desde el último episodio. Todos los participantes realizarán una prueba de esfuerzo y deberán ser evaluados por el servicio de cardiología antes de participar en este estudio.
- El paciente ha firmado y fechado voluntariamente el formulario de consentimiento informado, aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica, después de haber explicado al sujeto la naturaleza del estudio y después de darle oportunidad de exponer sus preguntas. Es imprescindible la firma del consentimiento informado antes de realizar cualquier procedimiento específico del estudio.

Los participantes deben estar dispuestos a cambiar sus hábitos de vida y a utilizar medicamentos con intención de perder peso.

## Criterios de exclusión

- Incapaz o poco dispuesto a firmar el consentimiento o a participar en las sesiones de grupo o consultas.
- Diagnóstico actual de esquizofrenia u otros tipos de psicosis o trastorno bipolar.
- Hospitalización para tratamiento de la depresión durante los últimos 6 meses.
- Historia de abuso de alcohol o drogas estupefacientes en los últimos 12 meses.
- Historia de pérdida de peso superior a 10 kg en los últimos 3 meses.
- Incapacidad de caminar 50 m.
- Historia de cirugía bariátrica o de resecciones intestinales.
- Tratamiento crónico con corticosteroides.
- Embarazo.

- Cáncer que haya requerido tratamiento en los últimos 5 años, a excepción de los cánceres de piel (no melanoma) o cánceres que se muestran claramente curados en opinión del investigador.
- VIH positivo.
- Tuberculosis activa.
- Enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio o procedimiento cardiaco en los últimos 3 meses).
- Cualquier anomalía durante la prueba de esfuerzo.
- Enfermedad renal: creatinina en suero >1,4 mg/dl (mujeres) o >1,5 mg/dl (hombres), o actualmente en tratamiento con diálisis.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Hepatitis crónica B o C o cirrosis.
- Enfermedad inflamatoria del intestino.
- Síndrome de Cushing.
- Acromegalia.
- Amputación de miembros inferiores como resultado de causas no traumáticas.
- Cualquier trasplante de órganos importante (no incluye los trasplantes de córnea o de pelo).

### Criterios de retirada de los sujetos y sus procedimientos específicos

- Si el sujeto o su tutor legal solicitan la retirada del estudio.
- Si el investigador considera que es lo más conveniente para el sujeto.
- En caso de notificación de un evento adverso, problemas de seguridad o incumplimiento del protocolo.
- Se retirará inmediatamente del estudio al participante cuando se produzcan resultados de laboratorio anormales de importancia clínica o acontecimientos que impidan continuar con el estudio según determine el investigador.

No reemplazaremos pacientes en este estudio, pero como indicamos en la sección de métodos, emplearemos todo nuestro esfuerzo, en motivar e incentivar a los participantes para que «la tasa de caída» sea la menor posible.

Tras finalizar la fase de intervención de 2 años continuaremos evaluando a estos sujetos cada 3 meses (por un periodo de 6 meses) y cada 6 meses (por un periodo de 2 años) para evaluar el impacto de nuestra intervención. Las fases del estudio se detallan en la [tabla 1](#).

### Evaluaciones/variables de eficacia y seguridad

#### Procedimientos del estudio

- *Visita basal.* Los datos basales fueron recogidos durante las primeras visitas de la investigación y antes de comenzar la intervención (determinación 1). Las diferentes determinaciones plasmáticas se realizan cada 3 meses, para determinar el efecto de la intervención intensiva de pérdida de peso.
- *Visitas de seguimiento.* Los datos de seguimiento son recogidos durante las visitas y las entrevistas programadas regularmente (se detallan en la [tabla 2](#)). Las visitas a la consulta se realizan cada 3 meses. Los cuestionarios son enviados a todos los participantes.

**Tabla 1** Plan de trabajo

<p><b>1.ª Fase. Fase de reclutamiento (medio año)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se reclutó a los participantes durante un periodo de 6 meses.</li> <li>• Recogida de muestras para la determinación de los niveles basales hormonales, bioquímicos y de marcadores de inflamación.</li> <li>• Puesta a punto del contenido de las sesiones de terapia de grupo.</li> <li>• Administración de pruebas psicométricas y preparación de los cuestionarios.</li> </ul> <p><b>2.ª Fase. Fase de intervención (2 años)</b></p> <p><b>Grupo médico intensivo (60 pacientes)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meses 1-2. Visitas basales con psiquiatría, dietética, fisiólogo de ejercicio y endocrinólogo.</li> <li>• Meses 3-24. Visitas de seguimiento con ejercicio físico, dietética y endocrinólogo cada 3 meses.</li> <li>• Meses 1-3. Una reunión de grupo por semana durante los 3 primeros meses. Se alternarán sesiones de grupo de nutrición con terapia de comportamiento y actividad física.</li> <li>• Meses 3-24. Una reunión de grupo cada 15 días. Se alternarán sesiones de grupo de nutrición con terapia de comportamiento y actividad física.</li> </ul> <p><b>Grupo médico tradicional (60 pacientes)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meses 1-2. Visitas basales con psiquiatría, dietética y endocrinólogo.</li> <li>• Meses 3-24. Visitas de seguimiento con endocrinólogo y/o dietista en mes 1, 6, 12, 18, 24.</li> </ul> <p><b>Grupo quirúrgico (60 pacientes)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meses 1-2. Visitas basales con psiquiatría, dietética y endocrinólogo.</li> <li>• Meses 3-24. Visitas de seguimiento con cirujano y/o endocrinólogo y/o dietista en semana 2, y meses 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Recogida de muestras en cada visita para la determinación de los niveles hormonales, bioquímicos y de marcadores de inflamación, como señala la <a href="#">tabla 1</a>.</li> <li>— Análisis de las muestras obtenidas en las diferentes visitas para la determinación de los niveles circulantes de hormonas indicados en la <a href="#">tabla 1</a>.</li> <li>— Análisis de los resultados obtenidos en ambos grupos. Estudio estadístico de los mismos.</li> </ul> <p><b>3.ª Fase. Fase de análisis (medio año)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Revisión de los resultados de los diferentes tests y cuestionarios indicados. Evaluación trimestral de los sujetos participantes (impacto de nuestra intervención) previa a su inclusión en la dinámica habitual de consulta semestral.</li> <li>— Elaboración y presentación de los resultados. Estudio estadístico de los resultados.</li> <li>— Considerar la posibilidad de desarrollar un estudio multicéntrico en Europa y Estados Unidos.</li> </ul>
---

Tabla 2 Visitas con especialista

	Meses									
	-1	1	3	6	9	12	15	18	21	24
<i>Grupo intensivo</i>										
Endocrino	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Nutrición	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Actividad física	X	X								
<i>Grupo tradicional</i>										
Endocrino	X			X		X		X		X
<i>Grupo quirúrgico</i>										
Psiquiatría	X			X		X				X
Nutrición	X		X	X	X	X		X		X
Endocrino	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cirugía	X	X	X	X	X	X		X		X

En estas visitas clínicas con los diferentes especialistas (psiquiatra, dietista, cirujano y endocrinólogo) se obtiene el historial médico y se revisan temas pertinentes a cada especialidad. Se pondrá especial énfasis en la revisión de medicamentos utilizados, revisión de análisis clínicos y evaluación de comorbilidades, problemas con la enfermedad cardiovascular, otras enfermedades, operaciones, admisiones al hospital. Durante las visitas con el equipo investigador se determinan aspectos de calidad de vida.

#### Grupo médico con tratamiento tradicional (60 pacientes)

El grupo médico tradicional recibe las visitas habituales en el hospital, con visitas basales con el endocrinólogo y de seguimiento por endocrinología y/o dietista en los meses 1, 6, 12, 18 y 24.

#### Grupo multidisciplinar intensivo (60 pacientes)

El grupo médico multidisciplinar intensivo recibe un tratamiento que combina la modificación del estilo de vida, el aumento de la actividad física y el apoyo en el proceso de cambio, siendo la meta la pérdida sostenida de peso.

Los individuos que han sido incluidos en el grupo multidisciplinar intensivo alternarán sesiones de grupo cada 7 días, con visitas médicas individualizadas cada 3 meses.

Estos individuos son evaluados cada 3 meses por este mismo grupo de profesionales con la idea de evaluar su progreso y el estado de sus comorbilidades. Durante el primer mes de la intervención se administran las pruebas psicométricas:

- Entrevista estructurada para la evaluación de la obesidad.
- Hamilton de ansiedad.
- Hamilton de depresión.
- Escala de impulsividad de Plutchik (EI).
- Eating Disorder Inventory (EDI-2).
- Cuestionario genérico de Calidad de Vida relacionada con la salud SF-36 Health Survey.

Estos tests se repetirán de forma anual, para valorar el impacto de la intervención.

De la misma forma, estos pacientes participan en sesiones orientativas dos veces al mes. Cada grupo está constituido por 13-14 individuos. Durante estas sesiones se tratan:

- Educación para la salud sobre control de impulsos, manejo del estrés y de las contingencias, modificación en los patrones de ingesta y nutrición saludable.
- Temas de educación para la salud que incluyen consejos de tipo nutricional, actividad física, aspectos sociales y de cambios de hábitos de vida, empleando técnicas de motivación y de control de estímulos. Las sesiones de grupo siguen los consejos detallados en el manual *Learn Program for Weight Management*.
- Temas de actividad física. La actividad física es un componente clave que contribuye a la pérdida del peso a largo plazo, mejora la aptitud cardiorrespiratoria y muscular, y reduce los factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular y metabólica. Ensayos controlados que emplean actividad física como parte dominante de la intervención de pérdida de peso han demostrado reducciones significativas en la incidencia de la diabetes y de la hipertensión.

El programa de actividad física de este estudio motiva a los participantes a que progresivamente incrementen su actividad física a 120 min. Se realiza una valoración individual inicial por medicina deportiva. A través de sesiones de grupo se proporciona información de tipo general sobre los beneficios de la actividad física. Durante estas sesiones se evaluarán igualmente preguntas y problemas que puedan haber surgido durante su realización.

Tratamos de proporcionar un lugar para que puedan desarrollar una sesión de ejercicio supervisado una vez al mes para estimular el apoyo social y la realización del ejercicio.

Este grupo de pacientes era candidato a recibir tratamiento farmacológico, y un 40% de ellos recibió tratamiento con sibutramina de forma gratuita a través de la farmacia de nuestro hospital durante un periodo de 3 meses, hasta

que este medicamento se retiró del mercado. Igualmente, el 20% de estos pacientes ha recibido en algún momento tratamiento con Xenical®.

La posibilidad de tratamiento farmacológico desapareció con la retirada del Reductil® del mercado.

El objetivo fue inducir una pérdida de peso del 15-25% en el primer año y del 20-35% en el segundo año, y aumentar progresivamente la actividad física (principalmente caminar hasta 120 min por semana)

### Grupo quirúrgico (60 pacientes)

Estos pacientes fueron seleccionados de nuestra lista de espera de cirugía bariátrica y siguieron el protocolo estándar de selección y tratamiento ya establecido en nuestro hospital. Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión realizaron visitas con el dietista, el endocrinólogo, el psiquiatra y el cirujano.

Las determinaciones antropométricas, metabólicas, hormonales (leptina, ghrelina, adiponectina, insulina, PYY) y la evaluación de diferentes eventos se realizaron durante la primera visita clínica (cribado) y después a los 3, 6, 9 y 12, 15, 18, 21 y 24 meses, tanto en el grupo médico como en el grupo quirúrgico.

## Métodos estadísticos y determinación del tamaño de la muestra

### Justificación del tamaño de la muestra

En este estudio participaron alrededor de 180 sujetos. Para participar en el estudio se requerían sujetos con IMC  $>40 \text{ kg/m}^2$ , tres de los criterios de inclusión especificados y ninguno de los criterios de exclusión especificados.

El tamaño de la muestra fue calculado con la intención de tener la potencia suficiente ( $>80\%$ ) para poder detectar efectos clínicamente significativos en términos de diferencias estandarizadas, en el porcentaje de cambio desde la línea basal y después de la intervención (2 años). Dado el carácter longitudinal del estudio y la necesidad de realizar cambios en los hábitos alimentarios, esperábamos que el 20% de los voluntarios no terminaran el estudio.

Como hemos indicado anteriormente, pusimos en práctica diferentes técnicas para reducir esta cifra tanto como fuera posible. Aunque empleamos un enfoque convencional de «intención de tratar» para el tratamiento de las desviaciones del protocolo, incrementamos de forma conservadora el tamaño de la muestra para conseguir aleatorizar 60 sujetos a cada brazo médico del estudio: grupo médico tradicional y grupo multidisciplinar intensivo.

Tuvimos en cuenta un error tipo 1 del 5%, con el 80% de potencia y un IMC basal de  $45 \text{ kg/m}^2$ , con una desviación estándar de 4 o  $5 \text{ kg/m}^2$ . Además, cumpliendo los criterios de inclusión y con nuestra experiencia previa en anteriores ensayos clínicos, sabíamos que habría diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la reducción del IMC. Esta reducción tendría que ser de al menos 4 unidades en  $\text{kg/m}^2$  entre los grupos, que equivalen a una reducción del 10% en el IMC. En el caso de que obtuviésemos finalmente una reducción mayor del IMC o una menor desviación estándar, la precisión estadística de todas las comparaciones sería aún mejor.

## Análisis estadístico

Calculamos que el abandono de individuos en el estudio sería previsiblemente de un 20%, dejando aproximadamente 48 pacientes evaluables para cada brazo. Esta proporción garantizaría una potencia estadística  $>99\%$  para detectar diferencias en los grupos y del 80% para detectar diferencias entre los brazos del estudio (alfa 0,05). La población analizada será la compuesta por los participantes reclutados en el estudio que cumplan con los criterios de inclusión/exclusión, y de los que dispongamos de datos de las principales variables (peso, IMC y perímetro de la cintura). Se llevará a cabo un análisis estadístico descriptivo de todas las variables recogidas para identificar los valores máximo y mínimo, los valores atípicos y para detectar y limpiar los errores. Se generarán descriptores de tendencia central de variables continuas. Para el resto de variables, observaremos sus frecuencias y realizaremos agrupaciones (tabla 3). Para evaluar si las variables continuas siguen una distribución normal, utilizaremos el test de Kolmogorov-Smirnov. Si una/s variable/s no sigue/n una distribución normal, obtendremos una distribución normalizada mediante conversión logarítmica para poder utilizar pruebas no paramétricas. Los resultados de las variables de distribución normal utilizados se expresarán como media  $\pm$  desviación estándar, y los que siguen una distribución no gaussiana, como mediana (rango). Las diferencias en los parámetros sociodemográficos, clínicos y analíticos entre los pacientes de cada grupo y en los diferentes períodos de evaluación serán analizados por medio de la t de Student y la prueba de ANOVA (variables continuas), y la prueba de chi cuadrado (variables categóricas). Del mismo modo, las correlaciones entre variables se analizarán mediante el coeficiente de correlación de Pearson o el coeficiente de correlación de Spearman, respectivamente, para los pares normales y no normales. El análisis de los datos se llevará a cabo durante los 6 meses posteriores al final del estudio por la unidad de estadística de la Fundación en Investigación Sanitaria de les Illes Balears (FISIB).

## Realización ética del estudio

Este proyecto se realiza en la unidad de investigación (CAIBER) del Hospital Universitario Son Dureta (ahora Son Espases) (Palma de Mallorca) y en colaboración con los servicios de endocrinología, cirugía general, farmacia, análisis clínicos, biobanco, anatomía patológica, respiratorio y coronarias del Hospital Universitario Son Dureta (ahora Son Espases) en conformidad con el protocolo, las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH-BPC), la normativa aplicable y las directrices que rigen la realización de estudios clínicos y los principios éticos que emanan de la Declaración de Helsinki.

El biobanco será responsable de la recogida y almacenamiento de las muestras de sangre obtenidas durante este estudio. El biobanco está financiado con fondos del Instituto de Salud Carlos III y sus oficinas y laboratorio están físicamente en las dependencias del servicio de anatomía patológica.

**Tabla 3** Frecuencia y contenidos de las sesiones grupales

Contenido	Frecuencia de las sesiones grupales							
	PRIMER AÑO				SEGUNDO AÑO			
	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Cuarto trimestre	Quinto trimestre	Sexto trimestre	Séptimo trimestre	Octavo trimestre
Actividad física	Semanal	Quincenal	Quincenal	Quincenal	Quincenal	Quincenal	Quincenal	Quincenal
Nutrición	Semanal	Quincenal	Quincenal	Quincenal	Quincenal	Quincenal	Quincenal	Quincenal
Apoyo cambio	Semanal	Quincenal	Quincenal	Quincenal	Quincenal	Quincenal	Quincenal	Quincenal

## Política de comunicación y difusión de los resultados

El promotor, Hospital Universitario Son Dureta/Son Espases, expresa su compromiso de publicar los resultados del ensayo tanto si son positivos como negativos

Los resultados de este estudio se mostrarán a varios niveles:

- Presentación de informes provisionales y del informe final, en forma de comunicaciones a reuniones y congresos nacionales e internacionales.
- Confección de trabajos originales de investigación para publicar en revistas científicas nacionales e internacionales.
- Publicación en el blog <http://tramomtana.blogspot.com>.

También se editará un CD-rom sobre los principales aspectos del estudio, que se enviará a todos los participantes, a todas las sociedades científicas relacionadas con las especialidades implicadas, así como a las autoridades políticas relacionadas con la salud pública, nutrición y actividad física de la comunidad autónoma de las Illes Balears.

Toda la información obtenida como resultado de este estudio será considerada confidencial. Se seguirá en todo momento la legislación nacional aplicable en materia de protección de datos (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal).

El Estudio TRAMOMTANA obtuvo las autorizaciones de CEIC, AEMPS y registro en EudraCT en el año 2009, iniciándose en el tercer trimestre del mismo año.

Actualmente la selección ha finalizado en el grupo intervención y se encuentra al 90% en el grupo médico tradicional y al 70% en el grupo quirúrgico.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Burguera B, Agusti A, Arner P, Baltasar A, Barbe F, Barcelo A, et al. Critical assessment of the current guidelines for the management and treatment of morbidly obese patients. International Symposium on Morbid Obesity. Morbid Obesity and its Comorbidities: an Interdisciplinary Approach. *J Endocrinol Invest.* 2007;30:844–52.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden DL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA.* 2002;288:1723–7.
- Martinez JA, Moreno B, Martinez-Gonzalez MA. Prevalence of obesity in Spain. *Obes Rev.* 2004;3:171–2.
- Conference: NIH. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med.* 1991;115:956–61.
- Wadden TA, Foster GD. Behavioral treatment of obesity. *Med Clin North Am.* 2000;84:441–61.
- Wing RR, Blair E, Marcus M, Epstein LH, Harvey J. Year-long weight loss treatment for obese patients with type 2 diabetes: does including an intermittent very-low-calorie diet improve outcome? *Am J Med.* 1994;97:354–62.
- Look AHEAD Research Group, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med.* 2010;170(17):1566-75.
- Hofsø D, Nordstrand N, Johnson LK, Karlsen TI, Hager H, Jenssen T, et al. Obesity-related cardiovascular risk factors after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:735–45.
- Van Baak MA, van Mil E, Astrup AV, Finer N, Van Gaal LF, Hilsted J, et al., STORM Study Group. Leisure-time activity is an important determinant of long-term weight maintenance after weight loss in the Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance (STORM trial). *Am J Clin Nutr.* 2003;78:209–14.
- Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2004;164:994–1003.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöröström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004;27:155–61.
- Muls E, Kolanowski J, Scheen A, Van Gaal L, ObelHyx Study Group. The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:1713–21.
- Kaya A, Aydin N, Topsever P, Filiz M, Oztürk A, Dağar A, et al. Efficacy of sibutramine, orlistat and combination therapy on short-term weight management in obese patients. *Biomed Pharmacother.* 2004;58:582–7.
- Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, Prus-Wisniewski R, Steinberg C. Randomized trial of lifestyle modification in the pharmacologic treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2005;353:2111–20.
- Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al., the Swedish Obese Subjects Study. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *NEJM.* 2007;357:741–52.



16. Pories WJ, et al. Who would have thought it ? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.* 1995;222:339–50, discussion 350–352.
17. Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W, Ramanathan R, Luketich J. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg.* 2000;232:515–29.
18. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini GB, Papadia FS, Adami GF. Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome: a long-term follow-up study. *Diabetes Care.* 2005;28:2406–11.
19. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2003;238:467–84.