



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

**INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN**

**“EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LA SEMILLA DE
THEVETIA PERUVIANA SOBRE LA REDUCCIÓN
DE PESO EN RATAS HEMBRAS WISTAR OBESAS”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADO EN NUTRICIÓN**

P R E S E N T A

TERESITA CHANTAL TORRES ORTIZ

DIRECTOR DE TESIS

M. EN C. JOSÉ RAMON MONTEJANO RODRÍGUEZ

CODIRECTOR

M. EN C. GEORGINA ALMAGUER VARGAS



PACHUCA, HGO., ABRIL 2010



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN**



De acuerdo con el artículo 134 del Reglamento de Control Escolar vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión la Tesis titulada

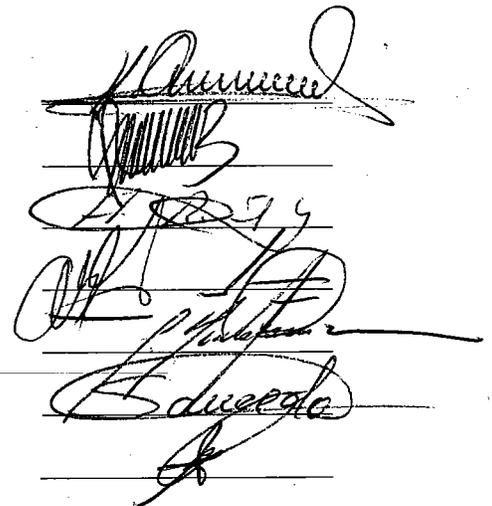
“Evaluación de la eficacia de la semilla de *Thevetia peruviana* sobre la reducción de peso en ratas hembras Wistar obesas”.

Que para obtener el Título de Licenciado de Nutrición sustenta la Pasante

C. Teresita Chantal Torres Ortiz

**ATENTAMENTE
Pachuca, Hidalgo, 14 de Abril del 2010
“Amor, Orden y Progreso”**

PRESIDENTE	M. EN N.H. AMANDA PEÑA IRECTA.
SECRETARIO	L. EN N. MARTHA PATRÍCIA REYES RAMÍREZ.
PRIMER VOCAL	L. EN N. ANA ROSA TORRES GRANILLO.
SEGUNDO VOCAL	M. EN C. GEORGINA ALMAGUER VARGAS.
TERCER VOCAL	M. EN C. JOSÉ RAMÓN MONTEJANO RODRÍGUEZ.
PRIMER SUPLENTE	DRA. TERESITA DE JESÚS SAUCEDO MOLINA.
SEGUNDO SUPLENTE	L. EN N. GUADALUPE HERNÁNDEZ GÓMEZ.



RECUERDOS Y AGRADECIMIENTOS

Mi primer y profundo recuerdo es para mis *padres*, y a mi otra “mitad natural”, mis queridos *hermanos*. A mi *hijo* y a mi *esposo* no necesito recordarles, porque son “yo misma”.

Igualmente manifiesto mi gratitud a mis *maestros*, personas clave para que esto haya sido posible.

Deseo expresar mi especial agradecimiento al *M .en C.. Jose Ramón Montejano Rodríguez* y a la *M. en C. Georgina Almaguer Vargas*, mis asesores de tesis, por su esfuerzo humano e intelectual que me brindaron a mí y al seguimiento de esta tesis.

No puedo olvidar tampoco a mis amigos el *Dr. Alfonso Atilán Gis* y a *Lorena Martínez Ramírez* que desde el primer momento creyeron en mí y me impulsaron para desarrollar lo que ahora tienen en sus manos.

Mi agradecimiento a mis *compañeros y colaboradores del Área Académica de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo*, porque hubiera sido imposible esta obra sin la existencia de ellos.

A mi *tía Magda*, que con su cariño y apoyo siempre incondicional fue mi ayuda e inspiración para concluir este proyecto y aun después de que ella partió de este mundo sigue latente en mí como si estuviera a mi lado.

Por último, cada cosa que he escrito y reflexionado de esta tesis, lo he hecho pensando en *Dios* y en las muchas personas que puedan leer esta obra, a los cuales siempre entregaré lo mejor de mí.

Teresita Chantal Torres Ortiz

**Hay una fuerza motriz más poderosa que
el vapor, la electricidad y la energía atómica:
*la voluntad***

Albert Einstein

El presente trabajo de investigación se realizó en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica del Área Académica de Farmacia, bajo la dirección del M. en C. José Ramón Montejano Rodríguez y la M. en C. Georgina Almaguer Vargas.

ESQUEMA DE ÍNDICE

I.	Introducción	1
II.	Marco teórico	3
	2.1 Fisiología del Aparato Digestivo	3
	2.1.1 Participación de enzimas en la digestión	
	2.1.2 Factores que regulan el proceso digestivo	
	a) Regulación autónoma	
	b) Regulación hormonal	
	2.2 Obesidad	7
	2.2.1 Antecedentes históricos	
	2.2.2 Concepto	
	2.2.3 Clasificación	
	2.2.4 Diagnóstico	
	2.2.5 Epidemiología	
	2.2.6 Metabolismo	
	2.2.7 Regulación de hambre, apetito y saciedad	
	2.2.8 Etiologías	
	2.2.9 Fisiopatología de la obesidad	
	2.2.10 Tratamiento	
	2.3 Herbolaria y obesidad	26
	2.4 Origen de <i>Thevetia peruviana</i>	31
	2.4.1 Análisis fitoquímico de <i>Thevetia peruviana</i>	
	2.4.2 Constitución química de <i>Thevetia peruviana</i>	
	2.4.3 Propiedades químicas	
	2.4.4 Farmacodinamia	
	2.4.5 Farmacocinética	
	a) Absorción	
	b) Distribución	

c) Biotransformación en el metabolismo

2.4.6 Toxicidad

III.	Antecedentes	39
IV.	Problema de investigación	42
V.	Justificación	43
VI.	Hipótesis	44
VII.	Objetivos	45
	7.1 Objetivo general	
	7.2 Objetivos específicos	
VIII.	Metodología	45
	8.1 Animales	
	8.2 Aspectos éticos	
	8.3 Dieta	
	8.4 Grupos experimentales	
	8.4.1 Tratamiento	
	8.4.2 Determinación de dosis	
	8.4.3 Procedimiento de disolución y conservación	
	8.4.4 Monitoreo de peso corporal	
	8.5 Análisis estadístico	50
IX.	Resultados	50
X.	Discusión	60
XI.	Conclusiones	64
XII.	Recomendaciones	65
XIII.	Referencias bibliográficas	66

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Plantas medicinales usadas en el tratamiento de obesidad	29
--	-----------

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tipos de obesidad: <u>Androide</u> con predominio de grasa en el abdomen y <u>Ginecoide</u> en caderas y piernas.	8
Figura 2. Estructura química de la aucubina.	35
Figura 3. Thevetina B.- Glucósido del cual se compone una quinta parte de la semilla <i>Thevetia peruviana</i>	35
Figura 4. Estructura química de la genina	36
Figura 5. Rata hembra wistar	45
Figura 6. Dieta hipercalórica administradas <i>ad libitum</i> (semilla de girasol, galletas dulces, nutricubos)	46
Figura 7. Organización de grupos experimentales	47
Figura 8. Izquierda- <i>Thevetia peruviana</i> . Derecha-sibutramina	47
Figura 9. Pesaje de animales de experimentación	49
Figura 10. Tumor de Rata 1 del lote 1- presenta crecimiento de una masa esférica de 5 x 4 cm en la cavidad abdominal de 26 g de peso.	52
Figura 11. Tumor de rata 4 del lote 2 de 4 x 3 cm de 18 g de peso. Ubicación: Cavidad abdominal por debajo del músculo estriado.	53

ÍNDICE DE GRÁFICAS

- Gráfica 1.** Peso inicial y peso final de los animales en experimentación. Cada barra representa la media \pm el error estándar de una $n = 20$. * $P = < 0.001$ **51**
- Gráfica 2.** Se muestra la pérdida de peso del grupo Control contra Lote 1. Cada barra representa la media \pm el error estándar ($n = 5$). * $P = 0.001$. **52**
- Gráfica 3.** Se muestra la pérdida de peso de grupo control contra lote 2. . Cada barra representa la media \pm el error estándar ($n = 5$). * $P = 0.004$ **53**
- Gráfica 4.** Pérdida de peso de grupo control contra Tp 0.9 mg dos veces por semana. Cada barra representa la media \pm el error estándar ($n = 5$). No existe diferencia estadística significativa. **54**
- Gráfica 5.** Pérdida de peso en diferentes dosis de *Thevetia peruviana* contra sibutramina. Cada una de las barras representa la media \pm el error estándar ($n = 5$). * $P = 0.001$. ** $P = 0.004$. **55**
- Gráfica 6.** Efecto de rebote del grupo control post-tratamiento con Sibutramina. Cada una de las barras representa la media del peso de los animales antes, durante y después del tratamiento con sibutramina \pm el error estándar. **56**
- Gráfica 7.** Efecto de rebote del lote 1 después de dos semanas de haber terminado el tratamiento con semillas de *Thevetia peruviana* en dosis de 0.3 g administrada 3 veces por semana. Cada barra representa la media \pm error estándar de 5 experimentos ($P= 0.729$). **57**
- Gráfica 8.** Efecto de rebote del lote 2 después de dos semanas de haber terminado el tratamiento con semillas de *Thevetia peruviana* en dosis de 0.9 g administrada 3 veces por semana. * $P= 0.907$. **58**

Gráfica 9. Efecto de rebote del lote 3 después de dos semanas de haber terminado el tratamiento con semillas de *Thevetia peruviana* en dosis de 0.9 g administrada 2 veces por semana. (P= 0.543).

RESUMEN

La **Obesidad** es una enfermedad crónica caracterizada por exceso de tejido adiposo en el organismo, de etiología multifactorial que se desarrolla a partir de la interacción de factores genéticos, sociales, conductuales, psicológicos, metabólicos, celulares y moleculares. Según datos de la Organización Mundial de la Salud reportados en el 2009, a nivel mundial, México ocupa el segundo lugar de obesidad en adultos y el primero en niños. El uso indiscriminado de productos “naturales” para bajar de peso, puede ocasionar graves daños a la salud por contener sustancias tóxicas para órganos y sistemas. El objetivo del presente proyecto fue determinar si la administración de la semilla de *Thevetia peruviana* (*Tp*) es eficaz para la disminución y control de **peso corporal**. Con una n= 20 de ratas hembras de la cepa Wistar sometidas a un proceso de engorda durante 23 semanas con una dieta hipercalórica. Se organizaron aleatoriamente en: Grupo experimental constituido por 3 lotes (n = 5 en cada lote) las cuales recibieron la semilla *Tp* molida y diluida en solución fisiológica administrada por vía oral en diferentes dosis e intervalos de tratamiento: Lote 1: 0.3 mg tres veces por semana, Lote 2: 0.9 mg tres veces por semana, Lote 3: 0.9 mg dos veces por semana. Grupo control (n = 5) se le administró Sibutramina en dosis de 0.1 mg cada 24 horas. Ambos grupos se manipularon con su tratamiento durante 12 semanas y para observar su efecto se midió el peso en gramos una vez por semana. Los resultados revelaron que lote 1 y lote 2 mostraron efectos de reducción de peso con diferencia estadística significativa a favor del grupo control independientemente de la dosis empleada, con el consecuente desarrollo de masas tumorales en el abdomen que no fueron analizadas patológicamente y heces de consistencia pastosa en ambos lotes. El lote 3 mostró un mejor efecto en la pérdida de peso sin presentar diferencia estadística significativa con respecto al grupo control y sin observar efectos tóxicos ni reacciones secundarias. Posteriormente se suspendieron los tratamientos para observar el posible efecto de rebote post-tratamiento (2 semanas) en ambos grupos. En todos los casos existió recuperación de peso. Se concluye que la administración de semillas de *Tp* a dosis de 2.25 mg/kg de peso corporal dos veces por semana es equiparable al uso de 15 mg de Sibutramina diarios.

PALABRAS CLAVE: *Thevetia peruviana*, obesidad, sobrepeso, peso corporal.

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease characterized by excess adipose tissue in the body of multifactorial etiology that develops from the interaction of factors genetic, social, behavioral, psychological, metabolic, cellular and molecular. According to the World Health Organization reported in 2009, at the global level, Mexico is the second place of obesity in adults and the first child. The indiscriminate use of "natural" to lose weight, products can cause serious damage to health by contain toxic substances for organs and systems. The objective of this project was to determine whether seed *Thevetia peruviana* (Tp) is effective for the reduction and control of body weight. With a n = 20 rats Wistar strain females subjected to a process of fodder for 23 weeks with a hipercalórica diet. Randomly organized in: experimental group consisting of 3 lots (n = 5 in each batch) which received seed ground and diluted in saline administered orally at different doses and treatment intervals Tp: batch 1: 0.3 mg three times a week, batch 2: 0.9 mg three times a week, batch 3: 0.9 mg twice a week. Control group (n = 5) was administered sibutramine in doses of 0.1 mg every 24 hours. Both groups manipulated with treatment for 12 weeks and to see its effect was measured the weight in grams once per week. The results revealed that batch 1 and batch 2 showed significant statistical difference in favour of the control group weight-reducing regardless of employed, dose with the consistent development of tumor in the abdomen were not analysed pathologically masses and doughy consistency in both batch stool. Batch 3 showed a better effect on weight loss without presenting significant statistical difference from the control group and without secondary reactions or toxic effects. Treatments were subsequently suspended to observe the possible effect of rebound post-treatment (2 weeks) in both groups. In all cases existed weight recuperación. It is concluded that Tp seeds to 2.25 dose administration mg/kg of body weight two times per week is comparable to the use of 15 sibutramine mg daily.

KEY WORDS: *Thevetia peruviana*, obesity, weight, weight body.

I. INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema de salud pública, que afecta la calidad de vida y tiene un importante impacto como factor de riesgo en múltiples enfermedades. La Organización Mundial de la Salud (OMS) advierte que, en el mundo hay más de 1000 millones de personas con sobrepeso y que esta cifra aumentará a 1500 millones en 2015 si se mantiene la tendencia actual.¹ La prevalencia de la obesidad aumenta a una velocidad preocupante en todo el mundo tanto en países desarrollados como en los países en vías de desarrollo. En China y Japón, entre el 50 y el 75% de la población adulta entre 35 y 64 años tiene sobrepeso u obesidad. En países como Estados Unidos, Turquía, Sudáfrica, Egipto, Argentina, Alemania, Kuwait, Nueva Zelanda, etc. más del 75% de hombres y mujeres mayores de 30 años tiene sobrepeso u obesidad. Cabe destacar que la mayor prevalencia mundial de sobrepeso corresponde a las islas de Nauru y Tonga del Pacífico occidental, donde 9 de cada 10 adultos tienen sobrepeso.²

A nivel nacional de acuerdo con los resultados del Índice de Masa Corporal (IMC) de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2006, 42.5% de los hombres tienen sobrepeso y 24.3% obesidad. Para las mujeres 4 de cada 10 tienen sobrepeso y tres obesidad. Los porcentajes de sobrepeso y obesidad son muy altos; 68.8% de los hombres y 71.9% de las mujeres. Tanto mujeres como hombres de 50 a 59 años presentan el porcentaje más alto de obesidad para su sexo. Dicho lo anterior se puede observar que en México la prevalencia de sobrepeso en hombres es mayor que en las mujeres; sin embargo, la obesidad es mayor en mujeres que en hombres³. En el “Primer Informe de Labores de la Secretaría de Salud en el 2007”, en el estado de Hidalgo la prevalencia de obesidad en la población de 20 años y más fue de 18.1 para los hombres y 27.1 para mujeres.⁴

¹ Le-Galés C. Catherine. Subdirección General de la OMS. 22 Septiembre 2005. Ginebra.

² Bjorntorp P. International Textbook of Obesity. Wiley Chcheters, 2001. pp.3-23, 101-113.

³ SSA, INSP. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, 2006*

⁴ SSA, *Primer Informe de Labores, 2007*

La obesidad es un factor de riesgo importante de enfermedades como hipertensión, diabetes tipo II, enfermedades coronarias y ciertos tipos de cáncer. Las enfermedades cardiovasculares constituyen, a nivel mundial, la primera causa de muerte con más de 17 millones de defunciones anuales. En México cerca del 30% de las defunciones son por esta causa. Se espera que para el presente año la primera causa de muerte la ocupe el cáncer dado el estilo de vida y los malos hábitos de alimentación de la población.⁵

Una de las principales metas en el tratamiento de la obesidad se fundamenta en prevenir la aparición de enfermedades a las que ésta conlleva, modificando los hábitos alimenticios, la promoción de la actividad física y apoyo psicológico cuando existan alteraciones de personalidad, cuadros ansioso-depresivos o un trastorno de conducta alimentaria. Ante este problema muchas personas se aferran a tratamientos arriesgados a costa de su salud entre los cuales se encuentran desde dietas muy rigurosas, consumo de diversas sustancias, medicamentos, hasta tratamientos invasivos como son las cirugías (Banda o Bypass gástrico); este tipo de intervenciones acreditan en conjunto un índice de éxitos de 72% de forma que a dos años de la intervención los pacientes llegan a perder una media del 50% de su peso; teniendo como desventaja su alto costo, es por esa razón, que el resto de la población de clase media a baja recurre a tratamientos de tipo naturista, en donde las plantas ocupan un lugar sumamente importante por su bajo costo. En el mercado existen muchos productos que propugnan ser efectivos en el tratamiento de la obesidad pero gracias a estudios realizados sobre estos productos naturales, la mayoría están mal diseñados, carecen de aleatorización o de grupo control. Algunos han mostrado resultados prometedores pero faltan estudios que aporten la suficiente evidencia sobre su eficacia y seguridad⁶. Los más utilizados para bajar de peso son el Té verde, Chitosan, Olestra, Alga Spirulina, Fucus, Garcinia Cambogia.

⁵ Connolly HM, Mc Goon MD. Obesity drugs and the heart. *Current Probl Cardiol* 1999; 24:745-792.

⁶ Allison DB, Fontaine KR, Heshka S, Mentore JL, Heymsfield S B. Alternative treatments for weight loss: a critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 200 1; 41: 1-28.

El usar plantas muchas veces se considera sinónimo de inocuidad, lo cual es incierto dado que muchas de ellas contienen compuestos tóxicos que alteran la presión arterial, frecuencia cardíaca, causan cuadros de alergia, aumentan la motilidad intestinal, aumentan la diuresis, entre otras.

Dentro de estos remedios naturales encontramos la semilla de *Thevetia peruviana* que la población ha estado utilizando para bajar de peso pero se ha reportado que es tóxica e incluso mortal por sus componentes cardiotónicos, es por ello que es importante establecer el uso terapéutico de esta semilla con el fin de proporcionar información que ayude a establecer sus propiedades y justifique su uso, si es que lo hay; dado que puede ser un recurso natural que ayude a fomentar las bases para elaborar posibles fármacos que ayuden a disminuir el índice de obesidad y minimizar la cascada de enfermedades crónicas no transmisibles.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Fisiología del aparato digestivo (digestión)

La mayor parte de los nutrientes principales que se encuentran en los alimentos están constituidos como grandes moléculas que no se pueden absorber desde el intestino en virtud de su tamaño o porque no son solubles. El sistema digestivo se encarga de reducir estas moléculas grandes para formar unidades más pequeñas que finalmente se absorban y convertir las moléculas insolubles en formas solubles. El funcionamiento apropiado de los mecanismos de absorción y transporte es decisivo para poner al alcance de las células los productos de la digestión. Las principales funciones del sistema gastrointestinal son:

- 1.- Extraer macronutrientes, proteínas, carbohidratos, lípidos y agua de los alimentos y bebidas que se ingieren.
- 2.- Absorber los micronutrientes necesarios

3.- Servir de barrera física e inmunitaria contra microorganismos, cuerpos extraños y antígenos potenciales que se consumen con los alimentos o que se forman durante el paso de estos a través del sistema gastrointestinal

4.- También participa en muchas otras funciones reguladoras y metabólicas que afectan todo el organismo.

La digestión es la suma de cambios que experimentan los alimentos en el aparato gastrointestinal. Es el conjunto de medios químicos y mecánicos que transforman a los alimentos en sustancias simples solubles para ser asimilados y absorbidos por el organismo.

2.1.1 Participación de las enzimas en la digestión

La digestión de sustancias alimenticias se logra mediante hidrólisis por medio de enzimas, co-factores como el ácido clorhídrico, la bilis y el bicarbonato de sodio, apoyan a los procesos de digestión y absorción. Las enzimas digestivas que principalmente son exoenzimas, son producidas dentro de las células especializadas dentro de la boca y se liberan para catalizar la hidrólisis de nutrimentos en zonas externas de la célula. Las endoenzimas están ubicadas en las membranas lipoproteínicas de las células de la mucosa y se adhieren a sustratos conforme entran en la célula. Dentro de éstas se encuentran la amilasa salival, renina, lipasa, tripsina, quimotripsina, etc. En situaciones normales el agua, monosacáridos, vitaminas, minerales y el alcohol, suelen absorberse en su forma original; los disacáridos, polisacáridos, lípidos y proteínas deben, en su mayor parte, convertirse en sus componentes simples antes que se absorban.⁷

⁷ Mahan L. Kathleen, Escott- Stump Sylvia. Nutrición y Dietoterapia de Krause. México. 2001Mc Graw Hill.

2.1.2 Factores que regulan el proceso digestivo

a) Regulación autónoma

El control neural de la actividad contráctil y secretora del aparato digestivo, consta de un sistema local situado en la pared intestinal y un sistema externo de fibras nerviosas del sistema nervioso autónomo. Dos clases de nervios controlan la acción del aparato digestivo. Los nervios extrínsecos llegan a los órganos digestivos desde el cerebro o desde la médula espinal y provocan la liberación de dos sustancias químicas: la acetilcolina y la adrenalina. La acetilcolina hace que los músculos de los órganos digestivos se contraigan con más fuerza y empujen mejor los alimentos y líquidos a través del tracto digestivo. También hace que el estómago y el páncreas produzcan más jugo digestivo. La adrenalina tiene el efecto opuesto, relajando el músculo del estómago y de los intestinos y disminuyendo el flujo de sangre a estos órganos, retardando o deteniendo la digestión.

Los nervios intrínsecos (de adentro) forman una red muy densa incrustada en las paredes del esófago, el estómago, el intestino delgado y el colon. La acción de estos nervios se desencadena cuando las paredes de los órganos huecos se estiran con la presencia de los alimentos. Liberan muchas sustancias diferentes que aceleran o retrasan el movimiento de los alimentos y la producción de jugos en los órganos digestivos. Los receptores en la mucosa sensibles a la composición del quimo y la distensión de la luz emiten impulsos a las células musculares y secretoras del sistema intestinal mediante transmisores de los plexos submucoso y mientérico. Estos neurotransmisores incluyen:

Encefalina: Ejerce efectos similares a los opiáceos

Bombesina: Estimula la liberación de hormona intestinal

Neurotensina: Inhibe la liberación del contenido gástrico y la secreción de ácido

Somatostatina: Inhibe la liberación de hormonas gástrica y pancreáticas, disminuye la producción de enzimas pancreáticas; inhibe la contracción de la vesícula biliar

Sustancia P: Sensorio (principalmente dolor)

Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP): Estimula las secreciones del páncreas e intestino delgado, estimula la glucogenólisis hepática, inhibe la secreción de ácido gástrico, vasodilata, relaja músculo liso.

b) Regulación hormonal

El sistema gastrointestinal, entraña la liberación de un gran número de hormonas, muchas de ellas tienen acciones complejas no solo confinadas al sistema gastrointestinal. Las principales hormonas que controlan la digestión son la gastrina, la secretina y la colecistocinina:

- La **gastrina** hace que el estómago produzca un ácido que disuelve y digiere algunos alimentos. Es necesaria también para el crecimiento celular normal de la mucosa del estómago, el intestino delgado y el colon.
- La **secretina** hace que el páncreas secrete un jugo digestivo rico en bicarbonato. El bicarbonato ayuda a neutralizar el contenido ácido del estómago cuando entra en el intestino delgado. Además estimula al estómago para que produzca pepsina, una enzima que digiere las proteínas, y al hígado para que produzca bilis.
- La **colecistocinina** ("CCK" en inglés) hace que el páncreas produzca las enzimas del jugo pancreático, y hace que la vesícula biliar se vacíe. También fomenta el crecimiento celular normal del páncreas.

Otras hormonas del aparato digestivo regulan el apetito:

- La **grelina** se produce en el estómago y el intestino delgado y estimula el apetito cuando no hay alimentos en el aparato digestivo.
- El **péptido YY** se produce en el tracto digestivo en respuesta al alimento e inhibe el apetito.

Ambas hormonas actúan sobre el cerebro regulando el consumo de alimentos para obtener energía.⁸

Cuando se pierde el equilibrio de los factores que regulan el proceso digestivo y la ingesta supera el gasto energético, la consecuencia es obesidad.

2.2 OBESIDAD

2.2.1 Antecedentes Históricos

La obesidad es una condición patológica, muy común en el ser humano y presente desde la remota antigüedad. Si se evalúa la figura humana en el tiempo a través de la imagen plástica, se comprueba que probablemente la obra más antigua de arte plástica conocida, representa una figura femenina con una obesidad mórbida: la Venus de Willendorf, que no es una sola sino más de cien esculturas, la mayoría de figuras obesas evidencian la presencia de la obesidad desde hace más de 25 000 años. Los griegos plasmaron con precisión el cuerpo humano y en sus obras la obesidad no es un hecho frecuente, más bien priman las figuras delgadas. Sin embargo, a medida que las sociedades se extienden y con ellas el arte pictórico, que no es más que su reflejo, la figura humana es cada vez más plena, lo que se muestra en las esculturas y pinturas de *Miguel Angel y Rafael, Rubens, Velázquez y Goya* por citar algunas. Y es que el hombre, en su largo camino a la "civilización", ha abandonado, adquirido o reformado costumbres que, junto a una base genética favorable, ha originado la explosión de un fenómeno que es cada vez más serio y peligroso por sus consecuencias: la obesidad.⁹

⁸ Johnson LR, et al. Physiology of the Gastrointestinal Tract, 3rd ed., vols 1 and 2. New York: Raven Press, 1994.

⁹ Bierman EL. Obesidad. En: Cecil Tratado de medicina interna. 15 ed. La Habana: Pueblo y Educación;1994 p 2030-9.

2.2.2 Concepto

La obesidad se define como una acumulación excesiva de tejido adiposo que conlleva a un aumento de peso excesivo en relación con la talla, que se valora con una variable llamada Índice de Masa Corporal (IMC) que es la relación del peso en kilos dividido entre la talla al cuadrado (Kg/m^2), se considera obesidad un $\text{IMC} \geq 30$.¹⁰

2.2.3 Clasificación

La obesidad se clasifica, de acuerdo con la distribución de la grasa corporal, en dos tipos. Cuando se acumula preferentemente en los glúteos y parte alta de las piernas se denomina “ginecoide” con la apariencia corporal de “pera”; en cambio cuando la grasa se localiza en el abdomen, se llama “androide” de manzana (Figura 2). Según la American Heart Association, (AHA), la circunferencia de cintura $>$ o igual a 102 cm en los hombres, y $>$ o igual a 88 cm en mujeres es considerada obesidad abdominal.¹¹

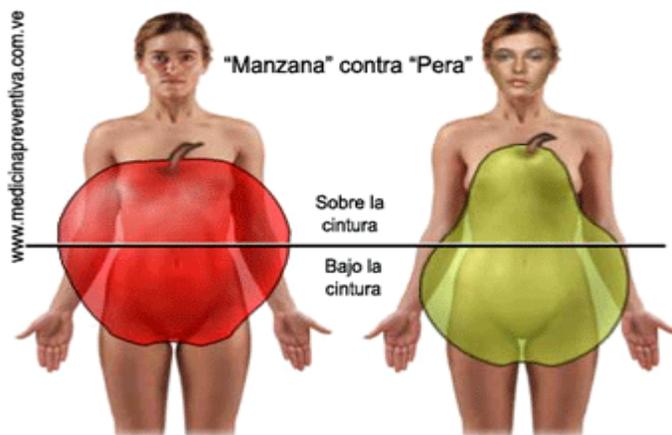


Figura 1. Tipos de obesidad: androide con predominio de grasa en el abdomen y la ginecoide en caderas y piernas.¹⁰

¹⁰ Ramiro HM, Saita Kamino O, editores. Temas de Medicina Interna: Obesidad. McGraw- Hill Interamericana. México 2000:1-13;

¹¹ American Heart Association. Cifras óptimas para la salud cardíaca. Dallas 2006

2.2.4 Diagnóstico

En la práctica clínica el diagnóstico de obesidad se realiza utilizando métodos simples y mundialmente consensuados. Además de peso y talla se emplean los siguientes índices para valorar grado y tipo de obesidad presente:

I.M.C (Índice de Masa Corporal o Índice de Quetelet): Fue aplicado para clasificar el sobrepeso y la obesidad, a partir de la fórmula $IMC = (\text{peso}/\text{talla}^2) = (\text{Kg}/\text{m}^2)$. La OMS propone $IMC \geq 25$ para riesgo moderado (sobrepeso); asimismo, $IMC \geq 30$ para riesgo cardiovascular alto (obesidad). Si el IMC es de 30 a 34.9, se trata de obesidad I, se 35 a 39.9, corresponde a obesidad II, y ≥ 40 indica obesidad III. En pediatría se utilizan tablas de la NCHS considerando sobrepeso arriba del percentil 85, y obesidad por arriba del percentil 95 (Tablas de IMC de los 24 a los 240 meses de la NCHS)¹²

Pliegues Cutáneos: Durnin y sus colaboradores han propuesto que para predecir la cantidad de grasa corporal a partir de los panículos adiposos es conveniente por lo menos tomar el panículo adiposo subcutáneo de cuatro sitios distintos (bicipital, tricípital, subescapular y suprailíaca). Se considera un valor normal de grasa corporal al que está debajo del 20% para los varones y debajo de 30% para las mujeres y se considera obesidad en un varones un 25% o más y en mujeres un 36% o más.¹³

2.2.5 Epidemiología

En los últimos 18 años, la población mexicana ha experimentado un aumento sin precedentes en la prevalencia de sobrepeso y especialmente de obesidad. En 1988 el 34.5% de la población de mujeres de 20-49 años fue clasificada como con sobrepeso u obesidad ($IMC > 25$); de éstas, poco más de una cuarta parte (9.5%) eran

¹² Casanunueva E, Kaufer-Horwitz M, Pérez Lizaur AB, Arroyo P. Nutriología Médica. Ed. Panamericana. 213-242.

¹³ World Health Organization (WHO). Technical Report Series 849: Obesity: Preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 2000.

obesas. Once años después, en 1999, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en mujeres fue de 61%; de la cual dos quintas partes (24.9%) eran obesas. Es decir, la obesidad en la población de mujeres mexicanas aumentó de 9.5% a 24.9% y el sobrepeso pasó de 25% a 36.1% en tan sólo 11 años. Siete años más tarde, en 2006, la obesidad siguió en aumento (30%) para alcanzar una prevalencia de 32.4%, mientras que el sobrepeso se estabilizó durante este segundo período.¹⁴

2.2.6 Metabolismo

De acuerdo con la primera ley de la termodinámica, la obesidad es el resultado del desequilibrio entre el aporte y consumo de energía.¹⁵ La energía que el organismo utiliza proviene de 3 fuentes: carbohidratos, proteínas y grasas. La capacidad de almacenar carbohidratos en forma de glucógeno, igual que la de proteínas, es limitada. Solo los depósitos de grasas se pueden expandir con facilidad para dar cabida a niveles de almacén superiores a las necesidades. Los alimentos que no se consumen como energía, se almacenan, y por lo tanto, es la grasa la principal fuente de almacén y el origen de la obesidad. Los carbohidratos son el primer escalón en el suministro de energía pero cuando el consumo de carbohidratos excede los requerimientos, estos se convierten en grasas. En ausencia o con niveles muy bajos de glúcidos, y con necesidades energéticas presentes, las proteínas a través de los aminoácidos son utilizadas para la producción de energía, proceso conocido como gluconeogénesis, en el cual los aminoácidos con esqueleto de carbono son convertidos, por múltiples reacciones, en piruvato, que a su vez va a derivar en glucosa. Esta glucosa neoformada es totalmente oxidada o se utiliza para la formación de triglicéridos mediante su conversión a glicerol.¹⁶ Las grasas que se ingieren son almacenadas como fuente de energía en forma de triglicéridos en el

¹⁴ Instituto Nacional de Salud Pública. IV Congreso Internacional de Nutrición 2008. Obesidad en México: Epidemiología e Intervenciones para su prevención. Cuernavaca, Morelos; 2006

¹⁵ Flier JS, Foster DW. Eating Disorders: Obesity, anorexia nervosa and bulimia. En: William's textbook of Endocrinology. 9 ed. Philadelphia: Sunders company;1998:1061-83.

¹⁶ Marks J, Howard A. La Dieta de Cambridge. Cambridge. Cambridge Export Ltd;. 1997.

adiposito, o son utilizados para la producción de hormonas y diferentes componentes celulares. Una vez que el hígado haya agotado sus reservas de energía fácilmente disponibles, son las grasas las encargadas de suministrar la energía necesaria y se movilizan de sus depósitos (adipocitos).¹⁷

De este modo, el cuerpo humano cumple las leyes físicas representadas por este primer principio de la termodinámica, según el cual la energía no se crea ni se destruye, solo se transforma. Todo exceso de energía introducida cambia la energía interna del organismo y se transforma en energía química, y como principal almacén está el tejido graso. Un ingreso energético (IE) mayor que el gasto energético total (GET), inevitablemente causará un aumento del tejido adiposo, que siempre se acompaña del incremento de la masa magra, así como también del peso corporal, en cuyo control el GET desempeña una función importante. El alor calórico total (VCT) guarda relación con la masa magra corporal y la mezcla metabólica oxidada está relacionada con los alimentos ingeridos, la capacidad de adaptación del cuerpo y la velocidad de consumo energético. Para mantener el equilibrio energético, es necesario oxidar la mezcla de combustible ingerida. Cualquier desviación ya sea mayor o menor, provocará un desbalance. Por lo tanto, el peso corporal puede variar en relación con el (IE) y/o el (VCT), que es igual al gasto energético en reposo o basal (GEB) más el consumo energético durante la actividad física o efecto térmico del ejercicio (ETE) más el efecto térmico de los alimentos (ETA):¹⁸

$$\text{VCT} = \text{GEB} + \text{ETE} + \text{ETA}.$$

El gasto energético basal (GEB) representa hasta el 70 % del VCT y depende, a su vez, del peso corporal total, del período en que se encuentre el individuo ya sea ayuno, sobrealimentado, en restricción dietética u obeso, porque para cualquiera de

¹⁷ Laycock JF, Wise P. Disorders of lipid metabolism and obesity. En: Laycock JF. Essential Endocrinology. 3 ed. New York: Oxford University Press Inc;1996:338-52.

¹⁸ Scopinaro N. The physiology of weight change. Obesity on line, 1997 (fecha de acceso 1999) URL <http://www.obesity-online.com/>.

estos estados existe un sistema de regulación preciso, cuya función es mantener el peso corporal. Las variaciones en el peso corporal llevan aparejados cambios en el GEB. El aumento de peso se produce en 2/3 a expensas del tejido adiposo, y 1/3 de masa magra; el GEB de estos tejidos es de 5 cal/kg y 40cal/kg, respectivamente y como el aumento de peso no es solo dependiente del tejido graso, se produce invariablemente un aumento del gasto energético encaminado al mantenimiento del nuevo equilibrio establecido por el sistema. Pero mientras no existe un límite superior para la ganancia a expensas del tejido graso, sí lo hay para la masa magra, que es de hasta 100 kg en el hombre y 70 en la mujer, de forma que, una vez llegado a ese límite, futuras ganancias de peso serán a expensas del tejido adiposo. Lo contrario ocurre con la pérdida de peso, que aunque está basada en la pérdida de grasa, también se pierde masa no grasa, lo que provocará una caída del consumo energético, proporcional a la pérdida de estas, cuyo fin es mantener el equilibrio. Es decir, las variaciones en el consumo energético basal que dependen del peso corporal, imponen un ritmo para mantener este último, pero a su vez determinan, junto al ingreso energético, ganancias o pérdidas; mientras mayor es el peso corporal a expensas de tejido graso por aumento del ingreso energético, menor es el consumo energético, y un consumo energético basal bajo es un buen predictor de futuras ganancias de peso. La cantidad de energía consumida durante la actividad física representa el 20 % del VCT y está en relación con el peso corporal y con la edad, con la cual esta tiende a disminuir, así como con el IE. Para un IE estable, los cambios en el nivel de la actividad física traen como consecuencia variaciones en el peso corporal. De este modo, la actividad física representa la forma de gasto más variable de la ecuación, de forma que aunque represente aproximadamente el 20 % del VCT, puede llegar a ser el 80 % como se ve en los deportistas de alto rendimiento. El efecto termoenergético de los alimentos (ETA) está constituido por el gasto en la masticación, tránsito, digestión, absorción y metabolismo y por el efecto termogénico de los alimentos en forma de termogénesis adaptativa, ambos controlados por el sistema simpático, y determina el 10 % restante del VCT. Una forma peculiar de termogénesis es la producida por el hábito de fumar, y es por eso

que el abandono de este debe ir acompañado de una disminución del ingreso con vista a evitar una ganancia de peso provocada por una disminución del GET. La termogénesis adaptativa es una forma de gasto energético en forma de calor que tiene lugar en el tejido adiposo pardo, y que cumple un importante papel en algunos mamíferos, sobre todo en los que hibernan, y que el hombre en su largo camino evolutivo casi lo perdió y quedó confinado solo a los recién nacidos y a los adultos en una mínima proporción. El tejido adiposo pardo es altamente especializado en la producción de calor. Está muy vascularizado, y en sus mitocondrias la llamada proteína de desacoplamiento de la grasa parda UCP1 desacopla la fosforilación oxidativa, y el resultado de esto es la conversión de energía en calor.¹⁹

2.2.7 Regulación del hambre, apetito y saciedad

En la regulación del gasto energético y de la ingesta, participan el sistema nervioso, el sistema digestivo y el adipocito. Este último es una célula altamente diferenciada con tres funciones: almacén, liberación de energía y endócrino metabólica. Puede cambiar su diámetro veinte veces y su volumen mil. Secreta una serie de sustancias con funciones diversas y con implicaciones clínicas importantes, la más importante es la leptina que es la señal aferente de grasa mejor conocida y el mejor candidato a ser la fundamental señal de comunicación al sistema nervioso central de la información sobre la grasa corporal. Esta citosina producida principalmente por el tejido adiposo, disminuye la ingestión de alimentos e incrementa el gasto energético. La leptina ejerce sus efectos a través de un receptor de la leptina ubicado en las neuronas del hipotálamo con las siguientes consecuencias:

- 1.- Disminución de la secreción de neuropéptido Y, que es el más potente estimulante del apetito.

¹⁹ Guerrero-Millo M. Adipose tissue hormones. J Endocrinol 2002 NOV, 25(10):855-61.

2.- Disminución de la secreción de la proteína relacionada con el Agouti. En inglés Agouti related protein, descrita primeramente en roedores, en los cuales las mutaciones dominantes originan obesidad, resistencia a la insulina, hiperleptinemia y color amarillo, y que fue posteriormente caracterizada en el hipotálamo humano. Esta proteína es un antagonista de los receptores de la melanocortina 1 y 4, que son reguladores del apetito.

3.- Aumento de la secreción de la propia melanocortina, el precursor de la hormona alfa melanotropina, que reduce la ingestión de alimentos.

4.- Aumento de la secreción de producto peptídico regulado por cocaína-anfetamina (CART), que produce un incremento del gasto y una disminución de la ingestión.

Hasta cierto punto, el apetito está controlado por áreas separadas del hipotálamo: un centro de la alimentación en el núcleo ventrolateral (VHL) y un centro de la saciedad en el hipotálamo ventromedial (VHH). La corteza cerebral recibe señales positivas del centro de la alimentación que estimula el apetito mientras que el centro de la saciedad modula el proceso enviando señales inhibitorias al centro de la alimentación. Son varios los procesos reguladores que pueden influir sobre estos centros hipotalámicos. El neuropéptido Y (NPY) es uno de los más potentes estimulantes de la ingesta de alimentos, en especial de carbohidratos. El administrar NPY en el encéfalo de las ratas incrementa la entrada de ácidos grasos en el tejido adiposo blanco y disminuye la utilización de grasa para la termogénesis en la grasa parda. Al administrar leptina a los ratones se inhibe la síntesis y liberación de NPY, explicando en parte el efecto anorexígeno de la leptina. Dentro de los controles a corto plazo está la colecistocinina, CCK que es una hormona gastrointestinal y su neurotransmisor que interviene como factor de saciedad. Se secreta en el duodeno en presencia de alimento y tiene tanto efectos centrales como gastrointestinales. Se ha demostrado una acción sinérgica entre CCK y leptina sugiriendo una interacción

entre los mecanismos de saciedad a corto plazo mediado por CCK y los de regulación del peso corporal a largo plazo mediados por leptina.²⁰

2.2.8 Etiologías

La proporción y cantidad de alimentos ingeridos, como carbohidratos, proteínas y grasas, está destinada a convertirse en energía, en elementos celulares, o a almacenarse en forma de grasa. Con los conocimientos actuales de la fisiología, la genética, la biología molecular y los estudios epidemiológicos evidenciales, es posible establecer que, la etiopatogenia de la obesidad; es un fenómeno complejo. A simple vista, la teoría de un aumento crónico de la ingesta en relación con el gasto es simple, ya que la obesidad es un trastorno específico y heterogéneo por su origen, en el cual están implicados factores genéticos y ambientales.²¹

Factores genéticos

La identificación de la mutación del gen *ob* en ratones genéticamente obesos *ob/ob*, representa el punto de partida documentado de la acción de los genes en la obesidad. Estos ratones desarrollan obesidad, insulino-resistencia, hiperfagia y un metabolismo deficiente (engordan con la misma dieta que los ratones delgados). El gen *ob* es el responsable de la producción de leptina y se expresa igualmente en humanos, lo que es descrito en varias familias con obesidad temprana, acompañada de alteraciones neuroendocrinas como hipogonadismo hipogonadotrópico. Lo mismo sucede con la mutación del gen *ob* responsable de la codificación del receptor de la leptina y también encontrada en humanos.²²

²⁰ Schwartz MW, Wonds SC, Parte D Jr, Selly RJ, Basking DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-7.

²¹ Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C. An adoption Study of Human Obesity. *N Engl J Med* 1996;314:193-98.

²² Zhang Y. Positional cloning of the mouse obese gene and its human's homologue. *Nature* 1994, 372:425-32.

Existen otras evidencias de la participación de los genes en el origen de la obesidad como son: mutaciones en el gen humano que codifica la proopiomelanocortin (POMC), produce obesidad severa por fallo en la síntesis de alfa MSH, el neuropéptido que se produce en el hipotálamo, e inhibe el apetito. La ausencia de POMC causa insuficiencia suprarrenal por déficit de la hormona Adrenocorticotrópica (ACTH), palidez cutánea y pelo rojo por ausencia de alfa MSH.²³

Otros estudios genéticos en roedores muestran varios candidatos para mediadores moleculares de la obesidad. El gen fat codifica la carboxipeptidasa E, una enzima procesadora de péptidos, que participa en el procesamiento de hormonas y neuropéptidos, y la mutación de este gen causa obesidad en ratones.²⁴

La proteína relacionada con el agutí (AGRP) se expresa con el NPY en el hipotálamo y antagoniza la acción de la alfa MSH en los receptores MC4; la mutación del gen agutí produce obesidad por una expresión ectópica de la proteína relacionada con el agutí.²⁵

Por otra parte, una mutación en los genes que codifican el peroxisome - proliferator activated receptor gamma (PPAR gamma) un factor de transcripción del adiposito necesario para la adipogénesis, ha sido relacionado con la obesidad en individuos alemanes.²⁶

Dos síndromes raros, pero conocidos y con base genética, tienen entre sus componentes fundamentales la obesidad: el síndrome de Prader Willi, que se

²³ Krude et al. Severe early onset of obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998;19(2):155.

²⁴ Chey WY. Regulation of pancreatic endocrine secretion. *Int J Pancreatol* 1991;9:7-20

²⁵ Argypoulos G, Rankinen T, Neufeld DR, Ricet T, Province MA, Leon AS, et al. A polymorphism in the human agouti related protein is associated with the late onset obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Sept;87(9):4198-202.

²⁶ Ristow M, Muller-Wieland D, Pfeiffer A, et al. Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adiposity differentiation. *N Engl J Med* 1998;339:953-9.

caracteriza por baja estatura, retraso mental, hipogonadismo hipogonadotrópico, hipotonía, pies y manos pequeñas, boca de pescado e hiperfagia, y en la mayoría de los casos tiene una delección del cromosoma 15 y el síndrome de Laurence-Moon Biedl, con retraso mental, retinosis pigmentaria, polidactilia e hipogonadismo hipogonadotrópico.²⁷

Todos estos hechos, junto a la evidencia de que los gemelos homocigóticos, aun cuando crezcan separados, sus pesos siempre son parecidos y que el peso de los hijos casi siempre es parecido al de sus padres biológicos, incluso cuando hayan sido adoptados, apoyan el papel de los genes en la etiología de la obesidad. A su vez, los familiares de primer grado de los individuos con obesidad de comienzo en la niñez, tienen el doble de probabilidades de ser obesos que aquellos con obesidad de comienzo en la adultez. Además, aun cuando la obesidad más frecuente no siga un patrón mendeliano, parece ser que los genes contribuyen hasta en un 30 % en el nivel de grasa visceral, no así en la subcutánea.²⁸

También está el hecho de que una predisposición genética a la obesidad pudiera ser el resultado de la herencia de una eficiencia metabólica alta, ya que el nivel de metabolismo basal tiene un componente genético.²⁹

Después de ajustar la tasa metabólica para tejido magro, edad y sexo, el 40 % de variación restante también tiene un importante componente genético.³⁰ En resumen, todo parece indicar que en la mayoría de los casos, la obesidad responde a la interacción de múltiples genes y del ambiente.

²⁷ Nicholls RD et al. Imprinting in Prader Willi and Angelman syndroms. *Trend Genet.* 1998;14:194.

²⁸ Malleck MJ. Health hazard of obesity and weight control in children, a review of the literature. *Am J Public Health.* 1983; 73:78-82.

²⁹ Bogurdus C, Lilliaya S, Raviessin E. Genetic effect in resting metabolic rate. *N Engl. J Med.* 1983;315:96-9.

³⁰ Bouchard C, Trembling A, Nadeau T, et al. Genetic effect in resting and exercise metabolic rate. *Metabolism* 1989;38:364-8.

Factores ambientales

Tanto en los países industrializados como en vías de desarrollo, la dieta es rica en grasas y carbohidratos y los hábitos sedentarios han aumentado con el desarrollo económico; todo esto, se muestra a favor del desarrollo de la obesidad. Otro hecho relevante lo representa el incremento epidémico de la obesidad en los últimos veinte años, que no puede ser explicado por alteraciones genéticas poblacionales desarrolladas en tan corto tiempo. Por otra parte, a medida que la pobreza ha disminuido en países industrializados o en vías de desarrollo, ha aumentado en forma proporcional la obesidad. Lo cierto es que el desarrollo económico trae aparejado problemas sociológicos importantes: aumenta la vida sedentaria al disponerse de medios de transporte, elevadores, equipos electrodomésticos diversos, incluido el uso del control remoto y el tiempo destinado a ver televisión o trabajar en el computador; a su vez, la actividad física programada, aunque se practique quizás con mayor frecuencia e intensidad, la mayoría de las veces está seguida de un período de actividad sedentaria. También se suman la comercialización de comidas altas en calorías y bajas en nutrientes, el aumento en la frecuencia de estas por su fácil accesibilidad, el aumento en la ingestión de grasas saturadas y la disminución en el aporte de comidas sanas, como los vegetales, frutas, pescado y cereales, cuyo costo y tiempo de preparación puede ser mayor que el de la comida fácil. Todo esto, unido a efectos psicológicos de la vida moderna con sus grandes conflictos, ayudan y perpetúan el incremento de este fenómeno. ³¹

2.2.9 Fisiopatología de la obesidad

Sea cual sea la etiología de la obesidad, el camino para su desarrollo es el mismo, un aumento de la ingestión de alimento y/o una disminución del gasto

³¹ Barceló Acosta M, Borroto Díaz G. Estilo de vida factor culminante en la aparición y tratamiento de la obesidad. Rev Cubana Invest Biomed 2001;20(4):287-95.

energético.³² Los lípidos procedentes de la dieta o sintetizados a partir de un exceso de carbohidratos de la misma, son transportados al tejido adiposo como quilomicrones o lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Los triglicéridos de estas partículas son hidrolizados por la lipoproteinlipasa localizada en los capilares endoteliales, introducidos en el adipocito y reesterificados como triglicéridos tisulares. Durante los períodos de balance positivo de energía, los ácidos grasos son almacenados en la célula en forma de triglicéridos; por eso, cuando la ingestión supera el gasto, se produce la obesidad. En la medida en que se acumulan lípidos en el adiposito, este se hipertrofia y en el momento en que la célula ha alcanzado su tamaño máximo, se forman nuevos adipocitos a partir de los pre-adipocitos o células adiposas precursoras, y se establece la hiperplasia. El paciente muy obeso que desarrolla hiperplasia y comienza a adelgazar, disminuirá el tamaño de los adipocitos, pero no su número. Este hecho tiene una relevancia especial en la obesidad de temprano comienzo, en la niñez o la adolescencia, en la cual prima la hiperplasia sobre la hipertrofia, y como resultado es más difícil su control, pues hay una tendencia a recuperar el peso perdido con gran facilidad y de ahí la importancia de la vigilancia estrecha en el peso de los niños y adolescentes, porque las consecuencias pueden ser graves.³³ En el caso de la obesidad de comienzo en la adultez, predomina la hipertrofia sobre la hiperplasia, por lo cual su tratamiento suele ser más agradecido, pero no por eso fácil. Por otra parte, se sabe que la distribución de los adipocitos y su capacidad de diferenciación, está condicionada genéticamente, por eso, mientras mayor sea la fuerza genética para la obesidad, mayor será la probabilidad de que este proceso se desarrolle con el menor esfuerzo y la mayor rapidez.

Tomando en cuenta las leyes de la termoenergética, el paciente obeso debe comer más para mantener o disminuir su peso, porque además de que su gasto energético

³² Raviessin E, Lilliaja S, Knowler WC, et al. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body- weight. *New Engl J Med* 1998;318:467-72.

³³ Langhans W. Role of the liver in the metabolic control of eating: what we know and we do not know. *Neurosci-Biobehav Rev.* 1996;20:145-53.

es mayor porque el tejido magro también se incrementa con la obesidad, la actividad adrenérgica está estimulada por vía de la leptina, y este aspecto parece ser importante en el mantenimiento de la obesidad.³⁴ Y es que la mayoría de los obesos tienen en realidad una hiperleptinemia con resistencia a la acción de la leptina de forma selectiva, es decir, solo en su capacidad para disminuir la ingestión, pero no en su acción con mediación simpática, y por eso el obeso está expuesto no solo a un incremento del gasto mediado por el sistema neurovegetativo, sino también a efectos neuroendocrinos amplificados, con devastadoras consecuencias clínicas. Por eso, cuando se pierde peso a partir de un estado de sobrepeso y/o obesidad, el GEB disminuye, tanto por la misma ley de la termoenergética, como por la disminución de la actividad simpática. De ahí que la pérdida de unos pocos kilogramos de peso represente un beneficio multiplicado, por las positivas consecuencias clínicas que esto condiciona, y que las acciones contra la obesidad sean siempre de inestimable utilidad. Los obesos con hipoleptinemia, aleptinémicos o con alteraciones en la acción de los receptores de la leptina, que son el grupo menos numeroso, tienen, por su parte, un gasto energético disminuido con desregulación de los mecanismos controladores de la ingestión que da origen y perpetúa la obesidad, y se ha demostrado que se corrige con la administración de leptina recombinante en el caso de las alteraciones de la leptina, no así en los problemas del receptor. Otro hecho importante lo constituye el envejecimiento en su amplio sentido de ganancia en años vividos, ya que cuando ocurre este se pierde masa magra, que si no es balanceado con una disminución de la ingesta, lleva a la ganancia de peso lenta e irremediablemente. Además, aunque el aumento de peso está mediado por ambos tejidos (magro y graso), hay que recordar que, llegado el límite superior de crecimiento del tejido magro, todo aumento posterior depende de la grasa cuyo gasto

³⁴ Bray GA. Reciprocal relation of food intake and sympathetic activity: experimental observation and clinical implications. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;25(supp 12):S8-S17.

energético es menor, por lo cual el GET tiende a estabilizarse o disminuir de acuerdo con el punto inicial, y si el IE permanece igual, habrá más ganancia de peso.³⁵

2.2.10 Tratamiento

La piedra angular en el tratamiento de la obesidad son los cambios en el estilo de vida. Sin embargo, esto resulta difícil para la mayoría de los enfermos. Los pilares de sostén del tratamiento son los mismos que hace tiempo, una alimentación hipocalórica, un programa de actividad física, apoyo psicológico y en casos especiales y sólo por prescripción médica; el uso de fármacos.³⁶

a) Terapia nutricional

La dieta reductiva hipocalórica debe ser equilibrada para que aporte las proporciones adecuadas de nutrimentos. Esta proporción de nutrimentos es igual a la que debe de consumir toda la población: 55 a 65% de carbohidratos, 10 a 15% proteínas y el 25 a 30% de grasas. Se debe considerar la ingesta habitual del paciente realizando una evaluación dietética utilizando una o dos encuestas: recordatorio de 24 horas y/o frecuencia de alimentos. El plan dietético del paciente será observado por tiempo prolongado, es importante que sea accesible, debe ajustarse a los gustos y hábitos individuales y ser lo suficientemente flexible como para permitir que se cumpla tanto en casa como fuera de ella.³⁷

b) Actividad Física

El ejercicio físico es el factor más importante en el gasto de energía. Se ha comprobado que el ejercicio aeróbico brinda al paciente los siguientes beneficios: aumenta la adecuación cardiorrespiratoria, disminuye los factores de riesgo

³⁵ Correia ML, Haynes WG, Rahmoun K, Morgan DA, Svitz WI, Mark AL. The concept of selective leptin resistance: evidence from agouti yellow mice. *Diabetes* 2002 Feb;51(2):439-42.

³⁶ Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults National Institutes of health. 2006

³⁷ Garrow SJ. Treatment of obesity. *Lancet* 1992; 340: 409-13.

cardiovascular; aumenta el gasto energético y estimula la sensación psicológica de bienestar. Las indicaciones de actividad física para pacientes obesos son: No se debe imponer un estrés articular excesivo, El ejercicio necesita ser continuo para producir beneficios recomendando por ejemplo que se camine más de lo habitual (subir escaleras evitando elevadores, bajarse del camión dos paradas antes, bailar en su tiempo libre). La periodicidad recomendada para iniciar es de 3 a 5 veces por semana en días alternos y de 30 a 60 minutos por sesión; iniciar con intensidad baja y duración corta aumentando en forma progresiva. Durante la caminata es importante detectar a qué ritmo está trabajando el corazón; en las primeras semanas de actividad física, el pulso durante la caminata no debe ser menor ni mayor a lo recomendado.³⁸

c) Tratamiento Farmacológico

El tratamiento farmacológico ha cambiado de manera substancial en la última década. Los primeros intentos para tratar la obesidad ocurrieron alrededor del año 1800 con extractos de tiroides, lo cual llevó a que los pacientes desarrollaran síntomas de hipertiroidismo. Las anfetaminas también han sido utilizadas, sin embargo crean una adicción y han causado un número importante de muertes. Los fármacos que son y han sido utilizados para el tratamiento de la obesidad se clasifican de acuerdo a los siguientes grupos de acuerdo a su mecanismo de acción³⁹:

- Fármacos anorexígenos (disminuyen el apetito)
- Fármacos que aumentan la termogénesis
- Fármacos que interfieren con la absorción o el metabolismo de los nutrientes

³⁸ Blackburn GL and Kanders BS. Obesity: pathophysiology, psychology and treatment. Chapman and Hall Series in Clinical Nutrition. New York, NY. 2001.

³⁹ Galicia M., Simal A. 2002. Tratamiento farmacológico de la obesidad. Información Terapéutica del sistema Nacional de Salud, 26 (5): 117-127.

--Fármacos anorexígenos.

a) **NORADRENÉRGICOS:**

Son los clásicos derivados anfetamínicos. Estos agentes actúan incrementando la liberación de catecolaminas (noradrenalina y dopamina principalmente) produciendo disminución o supresión del apetito. Su eficacia varía según los estudios y el tiempo de seguimiento. En principio se produce una disminución de peso hasta los seis meses, para después estabilizarse y aumentar una vez dejado el tratamiento. La mayoría se utiliza en un periodo corto de 3 meses e individualizando cada caso. Las anfetaminas en la actualidad han sido retiradas del mercado debido a su potencial de abuso y adicción. Posteriormente se desarrollaron otros fármacos noradrenérgicos a partir de modificaciones bioquímicas de la estructura de las anfetaminas que disminuyeron su acción central y su poder de adicción, sin eliminarlo totalmente. Entre los cuales se incluyen fentermina, dietilpropión, fendimetracina, benzfetamina, fenilpropanolamina, fenproporex, clobenzorex y mazindol. Los efectos secundarios de estos medicamentos incluyen nerviosismo, ansiedad, insomnio, sequedad de boca, sudoración, náuseas, estreñimiento, euforia, palpitaciones e hipertensión arterial. Estudios sobre la eficacia y la seguridad de estos fármacos comprenden 6 meses de tratamiento como máximo y muestran diferencias moderadas⁴⁰

b) **SEROTONINÉRGICOS:**

Agonistas serotoninérgicos. Entre estos agentes se encuentran la fenfluramina y dexfenfluramina. Estos fármacos tienen similitudes bioquímicas con los derivados anfetamínicos, activa los receptores de serotonina, estimulando la liberación de

⁴⁰ Connolly H.M.,Mc Goon M.D.1999. Obesity drugs and the Heart. Current Problems in Cardiology, 24: 745-72.

serotonina e inhibiendo su recaptación, por lo que carecen del efecto estimulante de la noradrenalina y de su potencial de abuso. Entre los efectos secundarios del tratamiento combinado de fenfluramina-fenfluramina destacan la pérdida de la memoria (reversible) y sobre todo la hipertensión pulmonar y valvopatía cardíaca, más frecuentes en aquellos pacientes con IMC > 30 y con tratamiento superior a los 3 meses. Estos últimos dos padecimientos motivaron su retiro del mercado en 1997.⁴¹

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Los más usados son la fluorexina a dosis de 60 mg/día, la paroxetina a dosis de 20 mg/día que puede aumentarse hasta un máximo de 50 mg/día, y la sertralina a dosis de 10 hasta 200 mg/día. Todos ellos son fármacos aprobados para la depresión y trastornos obsesivos-compulsivos que han demostrado producir pérdida de peso a corto plazo (6 meses), aunque después de ese periodo el peso se recupera a pesar de continuar con la medicación. Al no haber demostrado su eficacia en el tratamiento de la obesidad a largo plazo, su uso ha quedado restringido al tratamiento de la depresión y conductas bulímicas que a menudo se asocian a ésta. Los efectos secundarios incluyen insomnio o somnolencia, diarrea, náuseas, astenia, temblor, sudoración y mareo.

c) **NORADRENÉRGICOS-SEROTONINÉRGICOS:**

La **Sibutramina**: Es una amina terciaria que actúa a través de sus metabolitos activos, aminas primarias y secundarias. Estos metabolitos actúan a nivel central sobre los receptores adrenérgicos α_1 y β_1 y serotoninérgicos 2^a y 2c. Su mecanismo de acción es doble; por una parte favorece la saciedad, disminuyendo la ingesta y por otra estimula la termogénesis, aumentando el gasto energético. A diferencia de

⁴¹ Clapham J. C., Arch J.R.S., Tadayon M. 2000. Anti-obesity drugs: a critical review of current therapies and future opportunities. *Pharmacology and Therapeutics*, 89:81-121.

los fármacos anteriores no estimula la liberación de noradrenalina y serotonina, con lo que el riesgo de cardiopatía queda aparentemente minimizado.⁴²

La sibutramina ha demostrado mejorar las complicaciones de la obesidad tales como diabetes, hipertensión arterial (HTA), dislipidemia e hiperuricemia, así como disminuir el índice cintura-cadera. Este fármaco está indicado en personas con IMC >30 o >27 si hay factores de riesgo como HTA, diabetes o dislipidemias. Se utiliza en combinación con una dieta hipercalórica, a dosis de 10 mg/día que se puede aumentar hasta 15 mg/día si no se obtiene una disminución superior a 1.8 kg o un 1% del peso inicial. En ningún caso se aconseja pasar de 15 mg/día. No debe utilizarse en casos de cardiopatía, HTA mal controlada e insuficiencia hepática o renal. Sus efectos secundarios son de intensidad leve a moderada y los más frecuentes son: estreñimiento, boca seca, náusea, mareo, insomnio y un incremento leve de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca.⁴³

--Fármacos que aumentan el gasto energético

En este bloque se ubican las hormonas tiroideas, aunque no están indicadas para el tratamiento de la obesidad. También se encuentran dentro de estos fármacos la efedrina y la cafeína que aumentan la termogénesis, por lo que aumenta el gasto energético total y por lo tanto se favorece la pérdida de peso. La efedrina es un agente adrenérgico con propiedades termogénicas y supresora del apetito. En dosis altas aparecen efectos secundarios adrenérgicos como aumento de la presión arterial y temblores.⁴⁴

⁴² McNeely W., Goa K.L. 1998 Sibutramine: a review of its contribution to the management of obesity. *Drugs*, 56:1093-1124

⁴³ Bray G.A. 1999. Drug treatment of obesity. *Endocrinology*, 13(1): 131-148

⁴⁴ Camfield L. A., Smith J.F., Burn P. Strategies and otencial molecular targets for obesity treatment. *Sciece*, 280: 1383-1387.

--Fármacos que interfieren con la absorción o metabolismo de los nutrientes.

a) ORLISTAT

Este fármaco interviene en la absorción y digestión de las grasas. Actúa inhibiendo las lipasas al unirse a éstas en la luz intestinal impidiendo la escisión de los triglicéridos en ácidos grasos libres y monoglicéridos, de esta forma impide la absorción del 30% de las grasas ingeridas, que son eliminadas en las heces. Los beneficios de Orlistat se manifiesta en la mejoría de los valores de tensión arterial, insulinemia y colesterol LDL, que se reducen más de lo esperable que sólo por la pérdida de peso. Los efectos adversos son principalmente de naturaleza gastrointestinal con evacuaciones aceitosas o manchadas, dolor de estómago y mayor número de evacuaciones; al inicio del tratamiento se presentan de manera leve a moderado y desaparecen con el uso prolongado.⁴⁵

OTROS MEDICAMENTOS

A pesar que varios medicamentos han sido aprobados por la FDA como tratamiento para otras enfermedades (depresión y epilepsia) y no propiamente para la obesidad se han investigado como agentes para la disminución de peso. Entre estos se encuentran la leptina, factor ciliar neutrófico, los antagonistas de los receptores canabinoides, el topiramato y la zonisamida, así como también la cafeína, la efedra y la metformina. Actualmente los medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de la obesidad son la sibutramina y el orlistat los cuales se han asociado a una pérdida de peso mayor comparada con la dieta. Además el porcentaje de pacientes que reciben tratamiento médico, logran una disminución de 5 a 10% del peso corporal inicial. La pérdida de peso se ha asociado con mejoría de la

⁴⁵ Heck A. M. Yanovski J. A., Calis K. A. 2000. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmatherapy*, 20: 270-279

presión arterial, de la sensibilidad a la insulina y de la dislipidemia. Múltiples fármacos están en estudio como tratamiento de la obesidad en el futuro.⁴⁶

Procedimientos Quirúrgicos

La intervención quirúrgica se considerará como un tratamiento coadyuvante. Se reserva para las personas con un IMC de 40 o más o de 35 o más si existen otros factores de riesgo. Se han realizado diversos procedimientos quirúrgicos para reducir la cantidad de alimento que entra en el tubo digestivo o que se absorbe por el mismo. Estos incluyen la aplicación de bandas esofágicas, la operación de restricción gástrica y la derivación yeyunoileal y la liposucción. En la actualidad la operación restrictiva gástrica constituye el procedimiento más utilizado. Antes que se considere la intervención, el paciente obeso habrá de demostrar el fracaso de un programa completo de que incluya restricción de calorías, ejercicio, modificaciones en el estilo de vida, asesoramiento psicológico y participación de la familia⁴⁷

2.3 HERBOLARIA Y OBESIDAD

En tiempos de las culturas prehispánicas la herbolaria era la única alternativa para sanar enfermedades, y aunque se valía de métodos un tanto rústicos, su eficacia no estaba en tela de juicio. En México a la llegada de los españoles, los médicos europeos desplazaron poco a poco a los curanderos indígenas con el argumento de que eran “brujos” y a partir de ese momento las prácticas médicas de los indígenas se ven desvirtuadas y en muchos de los casos, perseguidas porque su cosmovisión no encajaba con la concepción occidental. La medicina tradicional concibe a la salud y al cuerpo como un todo relacionado con el entorno; en el cual el

⁴⁶ Glazer G. Long-term pharmacotherapy of obesity 2000. *Ach Intern Med* 2001; 161: 1814-1824.

⁴⁷ NIH, 1998, *Shape Up América!* Y American Obesity Association. 1998.

equilibrio salud-enfermedad puede verse afectado por la época del año, la ingesta de alimentos, la transgresión de un precepto, el no exteriorizar una emoción, entre otros. En 1552 se elaboró en el colegio de la Santa Cruz en Tlatelolco de la ciudad de México un pequeño manuscrito que lleva por título de *Libellus de medicinalibus indorum herbis* (librito de las yerbas medicinales de los indios) se conocería cuatro siglos después como Códice Badiano. Está integrado con una descripción del uso medicinal de más de 150 plantas originarias de México y que se empleaban en la medicina prehispánica. Esta obra es considerada el primer libro de herbolaria medicinal azteca y una de las más importantes fuentes bibliográficas históricas en materia médica en México. Esta obra nos ofrece información sobre diferentes plantas según el tipo de enfermedad a tratar.⁴⁸

En cuanto a la diversidad de plantas medicinales, México cuenta con unas 26,000 especies, aproximadamente, siendo uno de los países de mayor riqueza en el mundo en este rubro. En su inventario están representados prácticamente todos los tipos de vegetación conocidos y su aporte a la herbolaria se calcula -muy conservadoramente- en más de 5,000 especies vegetales con uso medicinal.⁴⁹

Las plantas medicinales y productos fitoterapéuticos derivados de las mismas representan una herramienta muy útil en la batalla contra el sobrepeso y la obesidad. Las plantas medicinales pueden ayudar a perder peso y son de gran apoyo si se combinan con ejercicio físico y una dieta equilibrada. Se pueden clasificar en dos grandes grupos según su mecanismo de acción: A) de acción directa y B) de acción indirecta. En el primer grupo se pueden considerar plantas capaces de reducir la ingesta de alimentos o de favorecer su eliminación como son las siguientes:

- Saciantes y retardantes de la absorción (plantas con mucílago)
- Incrementadoras del metabolismo basal (gasto energético) (*fucus*)

⁴⁸ Lozoya Xavier, La Herbolaria en México ED. CONACULTA, México, DF, 1998, Pág. 63

⁴⁹ Hernández, F.: *Historia de las plantas de la Nueva España*. Instituto de Biología – UNAM. Imprenta Universitaria. México, 1942, 1943 y 1946. 3 Vol.

- Inhibidoras de lipogénesis (*Garcinia cambogia*)
- Inhibidoras del apetito (*Hoodia*)
- Lipolíticas y termogénicas (*Camellia sinensis*, *Paullinia cupana*, *Ilex paraguariensis*)
- Depurativas (*Cynara scolymus*)

Entre las del segundo grupo se consideran aquellas que de forma indirecta pueden coadyuvar por sus efectos diuréticos, laxantes, etc. También de acción indirecta se pueden considerar, solo en determinados casos, plantas con actividad ansiolítica y antidepresiva. La eficacia de estos productos en el tratamiento del exceso de peso está en algunos casos avalada por ensayos clínicos mientras que en otros, es la medicina tradicional la garante de su validez farmacológica. Sin embargo, existen algunas especies vegetales, que a pesar de ser utilizadas frecuentemente por muchas personas, no son de utilidad en este tratamiento. Es el caso por ejemplo de plantas con actividad anorexígena como la *Ephedra fragilis*.

En la tabla 1 que se expone a continuación tomada del trabajo de revisión de Moro y Basile (2000), se presenta un listado de plantas medicinales que pueden encontrarse comercializadas en distintos preparados, junto con sus indicaciones terapéuticas y principios activos, empleadas en el tratamiento de la obesidad. Como puede comprobarse algunas de ellas no son específicas para dicho tratamiento, pero suelen utilizarse asociadas a otras que si lo son. También cabe indicar que aún recogiendo muchas especies, el listado no es exhaustivo, pudiéndose incluir algunas más.⁵⁰

Tabla 1: Plantas medicinales comerciales

<i>Especie medicinal</i>	Indicación terapéutica	Principios activos
<i>Amorphophallus konjac Koch</i>	Obesidad, alteraciones del metabolismo de lípidos y glucosa	Fibra (mucílago)
<i>Ananas sativus Schult. f.</i>	Celulitis, edemas, hemorroides	Bromelaina

⁵⁰ Moro CO, Basile G . Obesity and medicinal plants. *Fitoterapia* 2000; **71** (Suppl 1): S73-2.

<i>Betula alba L.</i>	Celulitis, retención hídrica, hipertensión, metabolismo proteico alterado	Flavonoides, saponinas
<i>Camellia thea Link.</i>	Obesidad, metabolismo proteico alterado, celulitis	Cafeína, ácido tánico
<i>Carica papaya L.</i>	Obesidad, celulitis, problemas digestivos	Papaína
<i>Citrus aurantium L.</i>	Obesidad	Sinefrina
<i>Citrus decumana Murr.</i>	Obesidad, celulitis	Fibra, flavonoides
<i>Filipendula ulmaria Max.</i>	Celulitis, hiperuricemia, gota, artritis, artrosis, retención hídrica	Deriv. salicílicos
<i>Fucus vesiculosus L.</i>	Obesidad, celulitis	Mucílago, yodo
<i>Garcinia cambogia Desr.</i>	Obesidad, alteraciones del metabolismo de lípidos y glucosa, mantenimiento del peso	Ácido hidroxicítrico
<i>Gelidium amansii Lamour</i>	Obesidad, estreñimiento, colon irritable, diverticulitis, gastritis	Agar-agar
<i>Ginkgo biloba L.</i>	Enfermedades vasculares, envejecimiento celular, hemorroides, venas varicosas	Bioflavonoides, glucós. flavónicos
<i>Gymnema sylvestre R. Br.</i>	Obesidad, alteraciones del metabolismo de lípidos y glucosa	Ác. gimnémicos
<i>Hieraceum pilosella L.</i>	Obesidad, celulitis, retención hídrica, hipertensión	Ác. fenólicos, taninos, flavonoides
<i>Hydrocotyle asiatica L.</i>	Celulitis, venas varicosas, fragilidad capilar, hemorroides	Saponósidos triterpénicos
<i>Ortosiphon stamineus Benth.</i>	Obesidad, mantenimiento del peso, retención hídrica	Flavonoides, potasio
<i>Pasiflora incarnata L.</i>	Estrés, ansiedad, insomnio, asma, distonía neurovegetativa	Flavonoides, alcaloides
<i>Paullinia sorbilis Mat.</i>	Obesidad, astenia, aumento de la concentración mental	Cafeína, catequina, ác. tánico
<i>Phaseolus vulgaris L.</i>	Obesidad, mantenimiento del peso, alteraciones del metabolismo de lípidos y glucosa	Fibra

<i>Plantago ovata</i> Forsk.	Obesidad, estreñimiento, alteraciones del metabolismo de lípidos y glucosa	Mucílago
<i>Rheum officinale</i> Baill.	Estreñimiento, hemorroides, afecciones biliares y hepáticas	Antraquinonas, ác. tánico
<i>Taraxacum officinale</i> Weber.	Celulitis, alteraciones del metabolismo de lípidos y glucosa, afecciones hepáticas, estreñimiento	Inulina, lactonas sesquiterpénicas, esteroides, flavonoides

Historia de las plantas de la Nueva España. Instituto de Biología. UNAM.

Con el fin de combatir la obesidad, el uso de las plantas es desmedido, tal es el caso de la semilla de *Thevetia peruviana* que en un principio demostró eficacia pero que por sus componentes, altamente tóxicos necesita especial seguimiento dado que su uso en la población ha ido en aumento y son en su mayoría, mujeres, las que la consumen con la ilusión de bajar de peso. Es por ello y de especial interés, que la presente investigación se enfoque en el estudio de las propiedades anti-obesidad atribuidas a dicha semilla.

2.4 ORIGEN DE *Thevetia peruviana*

Thevetia peruviana es un arbusto de la familia *Apocynaceae*, cultivada en zonas tropicales y subtropicales con fines ornamentales, dicho árbol tiene una altura de 3 a 6 m, por lo común glabro (lampiño); pecíolos no siempre bien definidos, hasta de 0.5 cm de largo, láminas lineares a linear-elípticas, de 7 a 15 cm de largo y de 6 a 13 mm de ancho, ápice agudo, base largamente atenuada, nervadura media inmersa en el haz, realzada en el envés, nervios laterales inmersos, por lo común poco notables u obsoletos, glabras en ambas caras, brillantes sobre todo en el haz; inflorescencias en cimas laterales o terminales laxas, de pocas flores, pedicelos finos, de 2 a 5 cm de largo; segmentos del cáliz ovado-lanceolados, de 6 a 8 mm de largo, con frecuencia persistentes hasta la madurez del fruto, cada uno de ellos con 1 a 5 escamitas en su cara interna; corola por lo general de color amarillo brillante, a veces pardo-rojiza,

anaranjada o blanca, tubo de alrededor de 2 cm de largo y de 2 a 3 mm de diámetro, garganta hasta de 1.5 cm de largo, a veces mal definida, lóbulos erectos, obovado-dolabriformes, de alrededor de 3.5 cm de largo; anteras ampliamente oblongas, de alrededor de 1.5 mm de largo; ovario parcialmente inmerso en un disco cupuliforme, cada carpelo provisto de un surco dorsal evidente, resultando así un ovario tetralobulado; fruto drupáceo, inicialmente subsférico u ovalado y de color verde, volviéndose con la edad obovoideo-deprimido y también algo comprimido, de unos 3.5 cm de largo y unos 4.5 cm de ancho, a menudo rojo, pedicelo delgado, hasta de 5 cm de largo; hueso obtrulado en vista frontal, hasta de 3.5 cm de ancho, de color pardo claro ⁵¹.

Este arbusto se distribuye a través de México, en regiones tropicales y subtropicales de Baja California, Campeche, Chiapas, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Michoacán, Nayarit, Nuevo León, Oaxaca, Puebla, San Luis Potosí, Tabasco, Veracruz y Yucatán y en regiones cálidas de mundo.⁵²

Thevetia peruviana tiene numerosos nombres vulgares, en México los más conocidos son: Codo de fraile, Hueso de fraile, gorro de obispo, yoyote, ayoyote, alcanfura, carné, campanilla, chilca, flor de campana, guayapol, guayocuie, venenillo, anís, chavaquín, calaveritas, cobalonga, rejalgar, canchule⁵³.

2.4.1 Análisis Fitoquímico de *Thevetia peruviana*

Los estudios fitoquímicos preliminares para determinar en forma cualitativa la composición química de la semilla de la especie *Thevetia peruviana*, muestran como constituyentes principales glicósidos cardiotónicos, flavonoides, triterpenoides y esteroides. El aceite fijo extraído de la semilla muestra un perfil de ácidos grasos,

⁵¹ Pearn J: Oleander poisoning. Brisbane: William Brooks 37. 1989.

⁵² Tampion J: Dangerous Plants. Universe Books, New York, New York. 1977

⁵³ K. Schum SEMARNAP México 2000. 6. Martínez Maximino Catálogo de nombre vulgares y científicos de las plantas mexicanas, Fondo de Cultura Económica. México, 1979. 196-98

donde los componentes mayoritarios son los ácidos oleico (46%), palmítico (23.4%), linoleico (17%), esteárico (9,4%) y araquídico (1.8%). Este aceite ofrece la posibilidad de ser aprovechado a nivel industrial debido al elevado rendimiento de extracción y las características fisicoquímicas de sus ácidos grasos.⁵⁴

Glicósidos Cardiotónicos

La principal propiedad de estos compuestos es el incremento de la fuerza y velocidad de las contracciones cardiacas, la denominada acción inotrópica positiva. Actúa inhibiendo la actividad de la enzima Na/K/ATPasa, enzima necesaria para el transporte de sodio a través de las membranas celulares. A nivel cardiaco esto representa un incremento de la contracción, porque se aumenta la concentración de sodio dentro de la célula, se activa el intercambiador de sodio-calcio y aumenta el calcio intracelular y por lo tanto la fuerza de la contracción. En dosis terapéutica incrementan el tono vagal cardíaco, mientras que en dosis tóxicas producen un aumento del tono simpático, lo que facilita la aparición de arritmias. Al aumentar el volumen sanguíneo por minuto, incrementa la perfusión renal y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que produce un efecto diurético, reforzado por la acción sobre la bomba de sodio. A nivel central pueden producir náuseas y vómitos. El estrecho margen entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica contribuye a la alta incidencia de toxicidad asociada. Los efectos son normalmente a nivel gastrointestinal (anorexia, náuseas, vómitos), neurológicos (cefalea, cansancio, depresión, desorientación y parestesias)⁵⁵

Flavonoides

Son compuestos químicos que aparecen en todas las partes de las plantas incluso en los frutos, el polen, las raíces y el propio corazón de las plantas

⁵⁴ Dency José Pacheco-López, Manuel Enrique Taborda-Martínez y Catalino De la Rosa-Torres. Estudio fitoquímico preliminar y evaluación de la actividad antifúngica de los extractos de hojas, cortezas y semillas de *Thevetia peruviana* (Persoon) Schum. Santa martha, colombia septiembre 2006

⁵⁵ Casamitjana i Cucurella Nuria. Centro de información del medicamento. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Barcelona. Glucósidos cardiotónicos Acción y Usos. Vol 16 Núm. 4 Abril 2002

maderables. Se emplean desde hace mucho tiempo como colorantes de lana, y actualmente se usan en la conservación de grasas o jugos de frutas debido a sus propiedades antioxidantes. La acción farmacológica es también extensa y variada, son bien conocidas sus actividades como la fragilidad capilar, dilatadores de las coronarias, espasmolítica, antihepatotóxica, colérica, estrógena y diurética⁵⁶.

Triterpenoides y esteroides

Pueden presentarse en forma libre, en forma de ésteres o de glicósidos formando las llamadas saponinas triterpenoides.

Los esteroides, biogenéticamente muy relacionados a los triterpenoides, pueden ser clasificados como esteroides (C27 o más) saponinas esteroidales, glicosidos cardiacos. Las saponinas son glicósidos de ambos, triterpenos y esteroides, dan soluciones jabonosas y algunos extractos crudos de plantas han encontrado uso como detergentes. Ellas causan hemólisis de la sangre aún en soluciones muy diluidas. Las saponinas esteroidales son material inicial para la preparación de varios productos muy potentes y usados como productos farmacéuticos, entre ellos cortisona, anticonceptivos, estrógenos, testosterona, etc.⁵⁷.

2.4.2 Constitución química de *Thevetia peruviana*

El codo de fraile es un cóctel de sustancias y principios activos y algunos de sus componentes tienen demostrada actividad biológica como la aucubina (Figura 2), que tiene funciones catárticas (expulsión de sustancias nocivas para el organismo), laxantes y paralizantes; por otro lado la quercetina es un flavonoide muy interesante dado que presenta muchas propiedades: analgésicas, antigripales, antiespasmódicas, antiulcéricas, hepatoprotectivas, antidiabéticas, antiasmáticas, etc. Como buen flavonoide no hemos de olvidar sus valores antioxidantes y

⁵⁶ Mabry, T.J.; Markham, K.R. and Thomas, M.B. (1970) "The Systematic identification of Flavonoids" Springer – Veriag, Berlin.

⁵⁷ schesche, R., Lampert, F. Und Snatzke, G. (1961) Uber Triterpenes VII Dunnschicht und Ionenanus tauscherpapier Chromatographie von Tripterpenoiden . J. Chromatogr. 5,217 – 224 (R 2.13 y 2.14)

anticancerosos; con efecto antisecretorio y que probablemente tengan los dos relación con la liberación de AMP cíclico entre otros tantos que se encuentran aún en estudio.⁵⁸

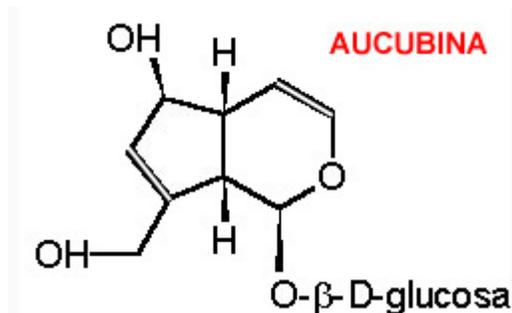


Figura 2. Estructura química de la aucubina.⁵⁷

La planta contiene glucósidos en su raíz y en la parte verde en un porcentaje por debajo del 0.1%, pero casi el 5% de él se encuentra en las semillas. Dichas semillas contienen aproximadamente una quinta parte de Thevetina B un glucósido importante que deriva de la aglicona o genina (figura 1). El peruvósido terapéutico está compuesto por Thevetina A con una cadena de azúcar idéntica a la de la Thevetina B, la thevetosa y dos moléculas de glucosa ligados a la gentibiosa o genina. Toda la planta es tóxica para el hombre, los animales y ciertos insectos. La inhalación, ingestión o contacto con las mucosas de la savia o extractos puede causar muchas reacciones adversas. Ocho a diez semillas de *Thevetia peruviana* pueden ser mortales para una persona adulta.⁵⁷

⁵⁸ Rojas Alba Mario Notas fitoterapéuticas. Tlahui. México 2002

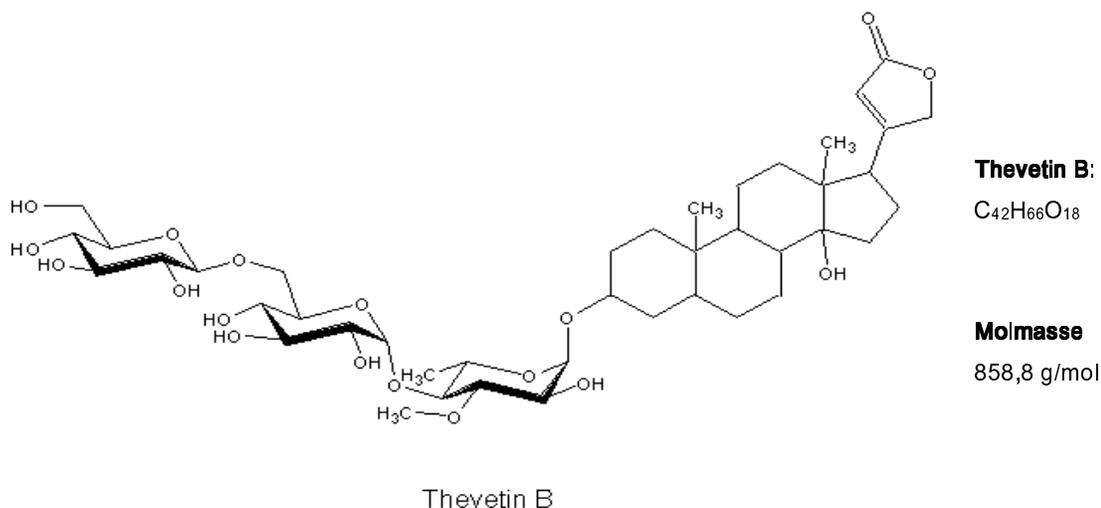
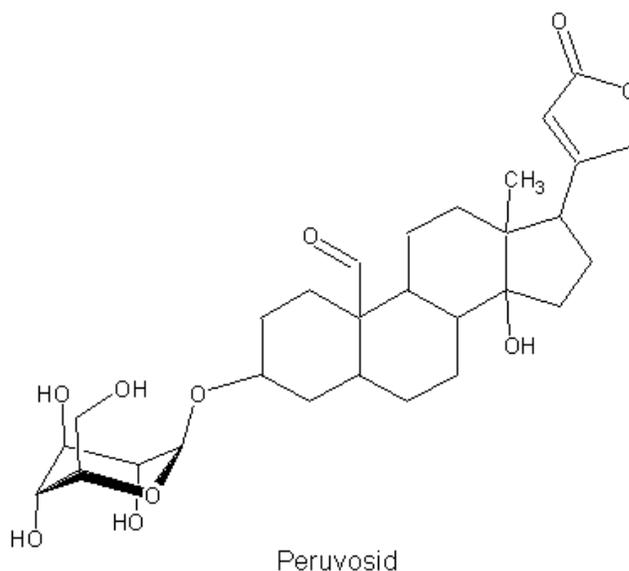


Figura 3: Thevetina B.- Glicósido del cual se compone una quinta parte de la semilla *Thevetia peruviana*.⁽⁴⁴⁾

La estructura química de la genina se origina cuando al carbono 17 del núcleo orgánico se asocia un anillo lactónico de 5 miembros, la fusión de anillos C y D del núcleo orgánico es de configuración *cis*, a diferencia de otros esteroides naturales cuya configuración es *trans*. También es constante la presencia de un hidroxilo libre terciario, unido en posición β al carbono número 14. Estas tres características químicas (Lactona, fusión de anillos C y D en posición *trans* y OH en posición 14) establecen las diferencias entre los digitálicos y otros derivados del mismo núcleo orgánico (colesterol, hormonas sexuales, vitamina D). Figura 2.⁵⁹

⁵⁹ Sreeharan N, Putharasingam S, Raniadayalan K, Satkuranathan K & Ganeshamoorthy J: Jaffna Med J 20: 100 (1985).



Peruvosid

$C_{29}H_{42}O_{10}$

Molmasse

550,6 g/mol

Figura 4: Estructura química de la genina

2.4.3 Propiedades químicas

En vegetales secos, los thevetioides se encuentran en forma estable, generalmente son sólidos cristalizados, a veces coloreados (amarillos, anaranjados o rojizos) a menudo de sabor amargo. En cuanto a su solubilidad; son generalmente solubles en alcohol; pero poco solubles en solventes orgánicos no oxigenados; más solubles en acetato de etilo y acetona. Activos a la luz polarizada, frecuentemente levógiros. Susceptibles a ser hidrolizados por enzimas y ácidos liberando la genina de la azúcar. La hidrólisis ácida es total, lo que permite separar todos sus constituyentes.

2.4.4 Farmacodinamia

En este sentido diversos autores han referido que la inhalación, ingestión o contacto de la sabia o extractos de *Thevetia peruviana* puede causar diversas reacciones adversas desde irritación de las mucosas, eritema bucal, náuseas, vómito, salivación profusa, dolor abdominal, diarrea, dolor de cabeza, alteraciones mentales, disturbios visuales, midriasis, neuritis periférica además de síntomas cardiovasculares como son los siguientes: Aumento de la fuerza de la contracción sistólica y prolonga el tiempo en que cada ciclo cardíaco está ocupado en sístole, de

esta manera no se concede reposo al músculo cardíaco, dando tiempo a que el ventrículo se llene (bloqueo sinusal y aurículo-ventricular).⁶⁰

2.4.5 Farmacocinética

Es precisamente por la farmacocinética de los metabolitos secundarios que los heterósidos se eliminan en forma lenta, su administración debe ser cuidadosa para evitar intoxicación por acumulación ya que debe recordarse que cuanto más rápida sea la acción de un cardiotónico más fugaz será su efecto y viceversa.⁶¹

a) Absorción

El grado de absorción tiene implicaciones clínicas de importancia en razón del estrecho margen de seguridad que separa sus dosis terapéuticas de las tóxicas. La absorción de la digital a través del aparato digestivo es de naturaleza pasiva.⁶²

b) Distribución

Los glucósidos cardiacos se distribuyen rápidamente por distintos compartimentos biológicos. El tiempo medio de equilibrio es de 15 a 30 minutos. En general los órganos de biotransformación y excreción como el hígado, el riñón y tracto gastrointestinal contienen la mayor concentración de digitálicos íntegros, así como sus productos metabólicos; en términos porcentuales de la dosis administrada, la proporción de contenido que se alcanza en estos órganos es del 30 al 70%. En corazón, pulmones y bazo, el contenido es moderado (1% de la dosis administrada) y es bajo en cerebro, músculo esquelético y en la sangre. Los glucósidos cardiacos cruzan diferentes barreras biológicas como la placentaria y hematoencefálica.⁶³

⁶⁰ MCLAUGHLIN, J. L. y cols. Nerifoliin and 2-acetylneriifolin: insecticidal and cytotoxic agents of *Thevetia thevetioides* seeds, J Econ Entomol, Num. 73,1980,398-402.

⁶¹ Langford SD, Boor PJ Oleander toxicity: an examination of the human and animal toxic exposures, Toxicology 109: 1-13, 1996.

⁶² Oji O. Okafor QE Toxicological studies on stem bark, leaf and seed kernel of yellow oleander (*Thevetia peruviana*) Phytotherapy Research 14 (2) : 133-5, 2000 March

⁶³ Abe F. Iwase Y. et.al. "Flavonol sinapoyl glycosides from leaves of *Thevetia peruviana*, Phytochemistry. 40(2): 577-81, 1995 Sep.

c) Biotransformación en el metabolismo

El metabolismo de los glucósidos cardiacos tiene lugar en el hígado. Primero la biotransformación de la digitoxina en digoxina por hidroxilación y después la pérdida escalonada de azúcares de la digitoxina y digoxina hasta producir su respectiva genina; éstas geninas son transformadas después en epímeros; subsecuentemente son transformadas mediante conjugación en glucoronidos o en sulfatos, que son biológicamente inactivos. La excreción de los glucósidos cardiacos como compuestos originales o como metabolitos tiene lugar principalmente a través de la orina.

2.4.6 Toxicidad

La intoxicación digitalica puede comenzar con pérdida del apetito seguida de náuseas y vómitos. El vómito digitalico no es un fenómeno de irritación local; se debe a estimulación de una zona quimiorreceptora del bulbo raquídeo. También pueden producirse síntomas intestinales como dolor abdominal y diarrea. Al avanzar la intoxicación se presentan trastornos de origen nervioso como mareo, visión borrosa o coloreada de verde o amarillo y alucinaciones. Otra forma de presentación de la intoxicación es con síntomas derivados de los efectos cardiacos de los digitalicos. Lo más común son las extrasístoles, generalmente ventriculares; bloqueos senoauriculares y la bradicardia, constituyen otra forma de presentación. Pero puede manifestarse cualquier tipo de arritmia, con taquicardia supraventricular, etc.; hasta terminar en paro cardiaco y fibrilación ventricular irreversible⁶⁴.

III. ANTECEDENTES

El uso de la semilla de *Thevetia peruviana* se ha utilizado de manera popular como un método para bajar de peso; en medicina tradicional se ha enfocado al tratamiento de síntomas ocasionados por la insuficiencia cardiaca congestiva ya que

⁶⁴ Velasco Alfonso. Farmacología 16° edición. Interamericana. Mc Graw Hill. Madrid, España. 1993

su efecto terapéutico es similar a la digoxina; sin embargo, no se han llevado a cabo estudios en humanos y no existen datos que demuestren su margen de seguridad y efectividad en su uso⁶⁵.

El consumo deliberado de *Thevetia peruviana* es un problema grave en niños que ingieren accidentalmente cantidades grandes de la planta que conlleva a la presencia de cuadros clínicos desde severos a mortales; sin embargo en algunas regiones del mundo, el envenenamiento accidental con la planta causa problemas clínicos importantes de alta morbilidad y mortalidad⁶⁶.

El auto envenenamiento deliberado con *Thevetia peruviana* es muy común en Sri Lanka y se asocia con una toxicidad cardíaca severa y a un índice de mortalidad cercano al 10%. Los médicos del hospital de ese lugar informaron su experiencia en la atención de pacientes intoxicados agudamente con semillas de *Thevetia peruviana*. En una serie de 351 pacientes, la mayoría eran sanos antes de ingerir la semilla; predominaron los jóvenes con un promedio de edad de 24.5 años. Entre estos 351 pacientes, 3 fallecieron y 51 debieron ser trasladados a un centro de atención de tercer nivel, en el cual se ha observado que el tratamiento con multidosis de carbón activado absorbe sustancias tóxicas contenidas en la semilla en el lumen del intestino y promueve su eliminación. Este tratamiento es de primera elección porque es eficaz, seguro, reduce la mortalidad, problemas cardíacos peligrosos para la vida y de costo reducido en el tratamiento⁶⁷.

La toxicidad de la semilla ha sido investigada en México por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), en donde se realizaron pruebas de toxicidad

⁶⁵ Aguilar Abigail. Plantas tóxicas de México. Medicina tradicional y herbolaria del Instituto Mexicano del Seguro Social 1982. 196-198.

⁶⁶ Eddleston M, Persson H.. Acute plant poisoning and antitoxin antibodies. J Toxicol Clin Toxicol. 2003;41(3):309-15

⁶⁷ Silva HA, Fonseka MM, Pathmeswaran A, Alahakone DG, Ratnatilake GA, Gunatilake SB, Ranasinha CD, Lalloo DG, Aronson JK, de Silva HJ. Multiple-dose activated charcoal for treatment of yellow oleander poisoning: a single-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2003 Jun 7;361(9373):1935-8.

aguda de *Thevetia peruviana* en roedores, en los cuales, se implementan estudios químicos y farmacológicos que demostraron que la planta entera y particularmente las semillas contienen glucósidos cardiacos potencialmente dañinos (Thevetina A y B, tevetoxin, Nerifolin, Peruvósidos y Ruvósidos). Las manifestaciones clínicas después de la administración oral de las semillas a los roedores es similar a la del envenenamiento con digoxina (vómitos, vértigo, alteración en el Electro-cardiograma (ECG), bradicardia, diarrea, dolor abdominal, palpitaciones y muerte). El periodo del estado latente para las manifestaciones tóxicas a ocurrir es de 7 a 10 minutos y la mortalidad aparece dentro de las primeras 24 horas. La dosis letal (DL50) obtenida del método de *Taimer y de Molinero* es de 447 mg/kg de peso corporal. Se observó un efecto de hipotermia significativa ($p < 0.05$).⁶⁸

Un estudio realizado por Eddleston y colaboradores, con la finalidad de comparar las DL50 del extracto del núcleo de la corteza, hoja y semilla de *Thevetia peruviana* fue realizado en ratas albinas en el cual se formaron tres grupos: Grupo 1: se le administró el extracto seco en el alimento (cebo) Grupo 2: Se le administra el extracto acuoso crudo por inyección intraperitoneal. Grupo control: Recibe agua destilada por inyección intraperitoneal y alimentados con cebos sin el extracto seco. Los síntomas de envenenamiento se manifestaron 10 minutos después del tratamiento, en contraste con el grupo 1 que se presentaron 45 minutos después de la administración del cebo contaminado. La dosis mortal para el grupo 2 (extracto acuoso por inyección) fueron de 507 mg/kg y para los del grupo 1 (Extracto seco) fueron de 5700 mg/kg.⁶⁹

Información obtenida del Centro Nacional de Información Toxicológica; en el año 2001 en el Distrito Federal reporta un caso de defunción por ingestión de

⁶⁸ Martinez ME, Moreno LA, Luna M, Magos GA, Aguilar A, Campos AE. Acute toxicity of *Thevetia peruviana* in rodents. Proc West Pharmacol Soc. 2002;45:131-3.

⁶⁹ Eddleston, M, Ariaratnam, C.A et.al, " Acute yellow oleander (*Thevetia peruviana*) poisoning: cardiac arrhythmias, electrolyte disturbances, and serum cardiac glycoside concentrations on presentation to hospital ", Heart 83(3) 301-6, 2000 March.

semillas de *Thevetia peruviana*; en mayo del 2002, en Jalisco se detectaron 16 casos de intoxicación y dos muertes, todos ellos jóvenes de entre 18 y 23 años. Finalmente en el año 2005 acontece, en el hospital de La Raza la muerte de una mujer de 18 años por la misma causa.⁷⁰

El primer y único estudio realizado con la finalidad de demostrar la eficacia de las semillas de *Thevetia peruviana* (*Tp*) en la reducción de peso corporal, fue realizado en el 2006 por investigadores mexicanos basado en la administración de un extracto de acetato de etilo (EAE) de semillas de *Tp* en dosis de 200 mg/kg en un modelo experimental de obesidad en ratas macho y hembra. En él se redujo significativamente ($p < 0.05$) el peso corporal, en ratas de ambos sexos. Además de presentar diferencias significativas en los ratones machos no obesos en la primera semana de tratamiento con respecto a los obesos. Además, se observó una significativa disminución ($p < 0,05$) en la ingesta de agua y alimentos en los grupos de animales obesos en comparación con los no obesos y se llegó a la conclusión de que EAE reduce el peso corporal sin causar mortalidad. Sin embargo, los animales mostraron excesiva estimulación del SNC.⁷¹

IV. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La obesidad es una de las principales causas de morbilidad en México que conlleva al desarrollo de distintas patologías, entre las más importantes, destacan: diabetes tipo 2, hipertensión, y alteraciones del sistema cardiovascular que constituyen el llamado “síndrome metabólico”; una triada satánica alarmante. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2006, a nivel mundial, México ocupa el primer lugar en obesidad infantil y el segundo lugar de obesidad en

⁷⁰ Centro Nacional de Información Toxicológica. México 2001-2005

⁷¹ González Chávez C.A., Martínez Enriquez M.E., Campos Sepúlveda A.E., Effect of Chronic Administration of an Extract of *Thevetia peruviana* seed on a Model of Experimental Obesity. Proc. West. Pharmacol. Soc. 49: 58-59 (2006).

adultos. En 1999, el 4% de la población mayor de 20 años padecía obesidad y en el año 2006, la cifra se incrementó al 30%.

La herbolaria se ha convertido en una auténtica opción de salud por su eficacia en el tratamiento de infinidad de enfermedades, así como por su “bajo precio”; por lo que es común adquirir todo tipo de plantas medicinales en el mercado. Existen infinidad de comerciantes que aseguran que las plantas que ellos venden curan todos los males y que además algunas de ellas sirven para reducir peso. Sin embargo, la automedicación y el consumo indiscriminado de plantas medicinales en dosis inadecuadas y por tiempos prolongados, pueden causar intoxicaciones, envenenamiento, alteraciones crónicas e incluso la muerte.

Recientemente se ha incrementado el uso deliberado de semillas de *Thevetia peruviana* comúnmente conocida con el nombre de “codo de fraile”, como un método de reducción de peso, sin contemplar y medir los riesgos dado que dichas semillas poseen una toxicidad muy alta (compuestos cardiotónicos) dando como resultado un gran número de casos de intoxicación y muerte.

¿Cuál es la eficacia de la administración de semillas de *Thevetia peruviana* como un método para reducir el peso corporal?

V. JUSTIFICACIÓN

Para la mayoría de la población, “lo natural” es un concepto ideal asociado al bienestar y se suelen sobreestimar sus ventajas sobre la salud ofreciéndose como una opción terapéutica casi milagrosa e inofensiva en el tratamiento de distintas enfermedades. Esta tendencia nos ha encaminado actualmente a que los productos naturales o naturistas se consuman más y regularmente por la población aunado a su bajo costo.

La publicidad ha saturado a la población con un sinnúmero de promesas para adelgazar ya sea a través de dietas sin grandes esfuerzos, con gotas, tabletas, polvos, equipos electrónicos, rutinas de ejercicios absurdas, etc. Entre estos productos de adelgazamiento encontramos las semillas de *Thevetia peruviana* que por estudios realizados por investigadores científicos sabemos, hoy, que contienen compuestos tóxicos y que pueden causar la muerte si se ingieren en grandes cantidades (5-8 semillas en un adulto). Pese a esto, la población continúa utilizándola para el control de peso y uno de los factores que incrementa sus efectos tóxicos es que los usuarios de la semilla cuando empiezan a reducir su peso corporal, aumentan la confianza en el producto y aumentan también la cantidad que ingieren. Además de que es tal el impacto creado por los medios masivos de comunicación al presentar como estereotipo de la belleza femenina a la mujer delgada y al hombre con una constitución física netamente magra, que no importa el precio a pagar para obtener esta figura, incluso poniendo en peligro la propia vida de quien desea estos fenotipos.

Es importante mencionar que, en un estudio donde se administra un extracto seco de acetato de etilo, de la semilla de *Thevetia peruviana*, a un modelo de ratas obesas de ambos sexos, resultó en una reducción de peso significativa, sin casos de mortalidad, por lo que parece relevante llevar al laboratorio, lo que se está observando actualmente en la población; es decir, la manera de administración y dosis ingeridas por individuos que refieren haberla tomado y visto efectos alentadores con respecto a su peso con la finalidad de encontrar una dosis que promueva la baja de peso disminuyendo efectos tóxicos y eliminando al 100% la mortalidad.

VI. HIPÓTESIS

La semilla de *Thevetia peruviana* es eficaz para la reducción de peso corporal.

VII. OBJETIVOS

7.1 Objetivo general

Evaluar la eficacia de la semilla de *Thevetia peruviana* sobre la reducción de peso en ratas hembras Wistar obesas

7.2 Objetivos específicos

- 1) Desarrollar un modelo de rata obesa de la cepa Wistar hembra a través de una dieta hipercalórica.
- 2) Determinar la eficacia de las semillas de *Thevetia peruviana* sobre la reducción de peso administrada en diferentes dosis e intervalos de tratamiento.
- 3) Observar el posible efecto de rebote del grupo tratado con semillas de *Thevetia peruviana* post tratamiento a diferentes dosis e intervalos de tratamiento.

VIII. METODOLOGÍA

8.1 Animales

Se utilizaron 20 Ratas hembras de la cepa Wistar, de 200 a 250 gr de peso. Se albergaron en cajas de policarbonato, con cama de aserrín estéril, bebedero de chupón de un litro por caja y se alimentaron con Pellets Nutricubos 5008 de Purina y agua *ad libitum*, para así iniciar el proceso de adaptación de 10 días en un ciclo de luz-oscuridad 12-12 hrs. y en un ambiente de temperatura y humedad constantes. Una vez adaptadas a su nuevo ambiente son sometidas a un periodo de engorda de **23 semanas** de duración, con dieta hipercalórica con el objetivo de considerarlas

obesas, es decir; que obtengan una ganancia de peso corporal de 50 a 200% más que su peso inicial.



Fig.5- Rata hembra de la cepa Wistar

8.2 Aspectos éticos

La realización de la presente investigación dispuso de obligaciones éticas señaladas en la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, donde señala las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio para tenerlos en óptimas condiciones.

8.3 Dieta

Se siguen los lineamientos de una sobrealimentación con la denominada dieta de cafetería (conjunto de alimentos variados ricos en energía, apetitosos, ofertados en exceso) la dieta consiste en la aportación diaria de altos porcentajes de carbohidratos complejos, azúcares refinados y grasas y un porcentaje menor de proteínas. Las ratas fueron alimentadas con galletas dulces, agua suplementada con 333 g/l de sacarosa, semilla de girasol y croquetas Pellets Nutricubos 5008 de Purina. Todos los alimentos fueron pesados antes de ponerlos en las jaulas y se administran en exceso.⁷² Esta dieta se administró durante todo el experimento.

⁷² -Energy intake of rats fed a cafeteria diet. (1989) Prats E, Monfar M, Castella J, Iglesias R, Alemany M. *Physiol Behav.* 45:263–272.

desde el inicio del periodo de engorda, periodo de administración de sibutramina y Tp y periodo post-tratamiento (**37 semanas**).



Fig.6- Dieta hipercalórica administradas *ad libitum* (semilla de girasol, galletas dulces, nutricubos)

8.4 Grupos experimentales

Los animales fueron organizados en 2 grupos de la siguiente manera:

- 1) Grupo experimental: tratamiento con *Thevetia peruviana* en diferentes dosis.
- 2) Grupo control: tratamiento con medicamento aprobado por la FDA (Sibutramina, nombre comercial: Serotramin, 15 mg) para el tratamiento de la obesidad. N=5



Fig.7- Organización de grupos en experimentación

8.4.1 Tratamiento

A los animales del grupo control, se les administró sibutramina, en una cantidad de 0.1 mg. diarios. En el grupo experimental se organizaron a los animales

por lotes según la dosis de *Tp* que recibirían; lote 1: recibió 0.3 mg tres veces por semana, lote 2: 0.9 mg tres veces por semana y el lote 3: 0.9 mg dos veces por semana. Ambas sustancias activas (sibutramina y *Tp*) se administraron en 0.2 ml de solución fisiológica como vehículo por vía intragástrica con cánula metálica durante **12 semanas**.



Fig.8- Izquierda- *Thevetia peruviana*. Derecha-sibutramina

8.4.2 Determinación de las dosis

La dosis indicada de **sibutramina** para pacientes con sobrepeso y padecimientos concomitantes, es de una cápsula de 10 mg cada 24 horas, por un periodo de 24 meses. En pacientes obesos con o sin padecimientos concomitantes se recomienda una cápsula de 15 mg cada 24 horas, por un periodo de 24 meses. Los pacientes con sobrepeso que no hayan perdido 2 kg o más durante el primer mes de tratamiento y que no hayan experimentado efectos adversos, se recomienda que aumenten la dosis a 15 mg cada 24 horas. Dosis establecida por la FDA a partir de los resultados del estudio Storm.⁷³ Es por ello que en proporción, para nuestro grupo control positivo de ratas que tienen una media de peso de 400 g se les administró 0.1 mg de sibutramina diariamente durante 12 semanas.

Con la intención de bajar de peso, la semilla de ***Thevetia peruviana*** es consumida en pequeñas porciones por una población conformada en su mayoría por mujeres. Por ello que se identificaron 20 personas que la consumen o la

⁷³ US Food and Drug Administration (FDA)

consumieron; se les entrevistó y se les pidió que nos mostraran la cantidad que ellos ingieren de semilla de *Tp*; se registraron las 20 cifras, con una cantidad mínima de 0.06 g y una máxima de 0.15 g, por lo que dividimos al grupo experimental en 3 lotes tomando como referencia estas cifras y se hizo el equivalente al peso de las ratas de la manera siguiente tomando en cuenta que la media de peso corporal de las personas entrevistadas fue de 70 kg:

- Lote 1: dosis Baja (0.3 mg) tres veces por semana
- Lote 2: Dosis Alta (0.9 mg) tres veces por semana
- Lote 3: Dosis Alta (0.9 mg) dos veces por semana

8.4.3 Procedimiento de disolución y conservación:

Se pesaron en una báscula digital las sustancias activas (sibutramina y *Tp*), se vierten en 10 ml de solución fisiológica cada una y se someten a sonicación con el fin de reducir partículas durante 15 min y posteriormente a homogeneización durante el mismo periodo de tiempo para obtener una mezcla homogénea. Las disoluciones se vierten en frascos de color ámbar, etiquetados con el nombre de la sustancia activa y la fecha de elaboración y se conservan en un refrigerador a 0°C. Se prepara una nueva disolución cada 8 días; desechando el sobrante anterior.

8.4.4 Monitoreo de peso corporal de los animales

Todos los animales se pesaron semanalmente durante los tratamientos. Dos semanas más posterior a esto, para observar el cambio en el peso corporal de las ratas sin tratamiento alguno y observar el llamado “efecto de rebote”.



Fig.9- Pesaje de animales en experimentación

8.5 Análisis Estadístico

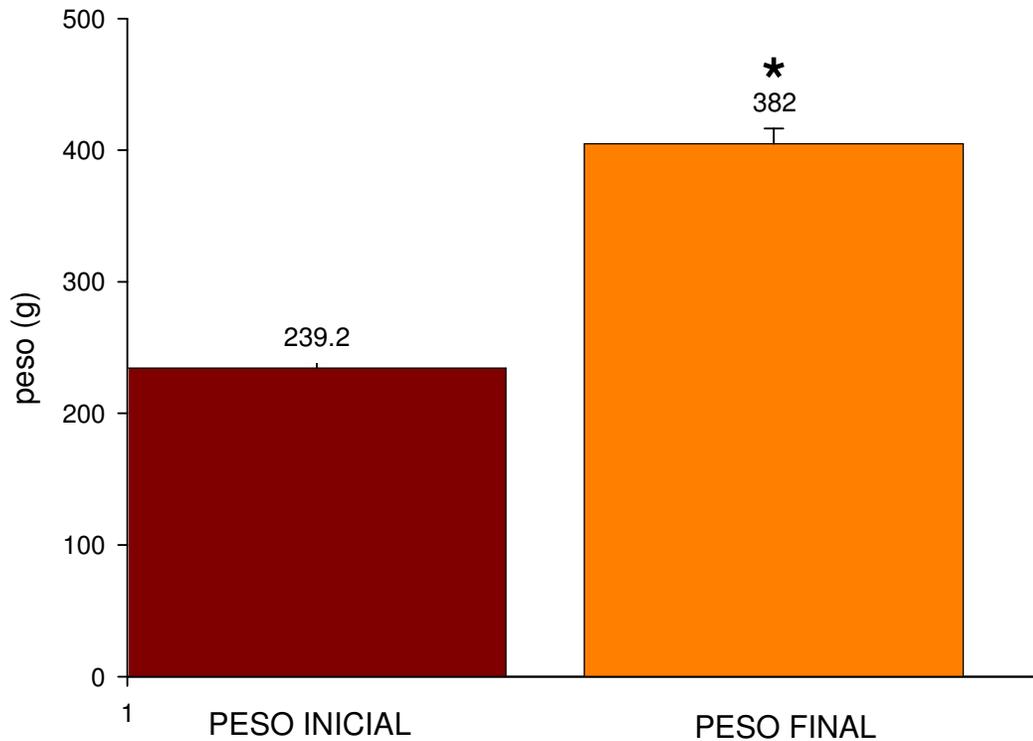
Los datos fueron analizados por el programa estadístico Sigma Stat v.2.0 y Sigma Plot v. 8 calculando mediante este programa la media y el error estándar de cada grupo (estadística descriptiva). Se comprobó la existencia de diferencias estadísticas entre grupos mediante la prueba de ANOVA y la prueba de “t” de Student para las pruebas que así lo requirieron. Todos los valores fueron expresados como el promedio \pm el error estándar de la muestra, tomando en cuenta un valor de $p < 0.05$ para interpretarlo como estadísticamente significativo.

IX. RESULTADOS

9.1 Desarrollo del modelo de obesidad en ratas Wistar hembra.

Este periodo tuvo una duración de 23 semanas durante las cuales los animales incrementaron su peso entre un 50 – 200% con respecto a su peso inicial, parámetro de referencia para considerarlas obesas según lo marca la OMS. Los animales fueron alimentados con una dieta especial rica en grasas y carbohidratos teniendo como resultado subsecuente, el aumento de peso y el desarrollo de obesidad como se muestra en la gráfica 1.

PERIODO DE ENGORDA



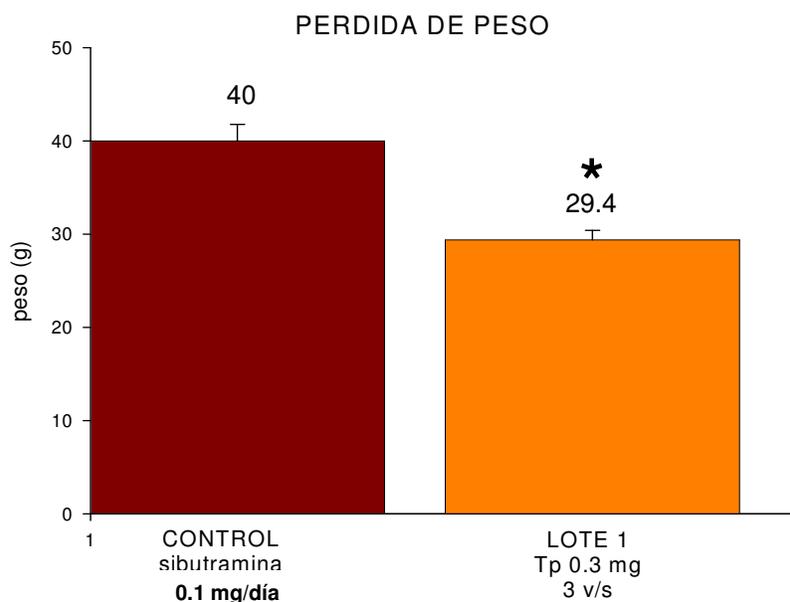
Gráfica 1. Peso inicial y peso final de los animales en experimentación. Cada barra representa la media \pm el error estándar de una $n = 20$. * $P = < 0.001$

9.2 Efecto del tratamiento con Sibutramina en ratas hembras Wistar obesas.

Durante el periodo de experimentación, el cual tuvo una duración de 12 semanas. El grupo control sometido a tratamiento con sibutramina (0.1 mg/día) mostró una reducción de peso con una media de peso de 40g con respecto al peso inicial del tratamiento. Es importante señalar que durante este período el grupo control presentó cambios de comportamiento como irritabilidad, nerviosismo e hiperestesia entre otros.

9.3 Efecto del tratamiento con semillas de *Thevetia peruviana* en dosis de 0.3 mg administrada 3 veces por semana en ratas hembras Wistar obesas.

Como se puede observar en la gráfica 2, la pérdida de peso en el lote 1 (Tp 0.3 mg 3 v/s) es menor que en el grupo control; si embargo, existe una diferencia estadística significativa ($P < 0.001$) con respecto al control, diferencia que indica un mayor efecto de la sibutramina que el mostrado por *Tp*. En el lote 1 se observaron heces de consistencia pastosa y dos de los animales que integran este lote desarrollaron masas tumorales, localizadas bajo los músculos abdominales; se trataba de masas de tejido compacto bien delimitadas altamente irrigadas. (promedio de 5 x 4 cm ; peso de 17.5 gr) (Figura 10)



Gráfica 2. Se muestra la pérdida de peso del grupo Control contra Lote 1. Cada barra representa la media \pm el error estándar ($n = 5$). * $P = 0.001$.

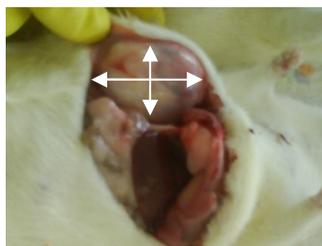
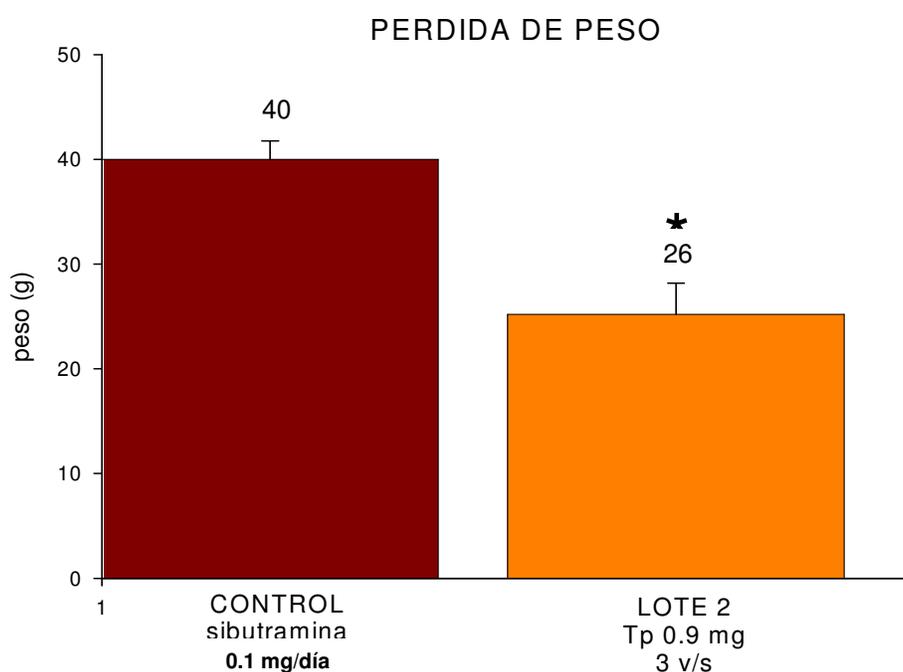


Figura 10. Tumor de Rata 1 del lote 1- presenta crecimiento de una masa esférica de 5 x 4 cm en la cavidad abdominal de 26 g de peso.

9.4 Efecto del tratamiento con semillas de *Thevetia peruviana* en dosis de 0.9 mg administrada 3 veces por semana en ratas hembras Wistar obesas.

En la gráfica 3 se muestra la pérdida de peso del lote 2 (Tp 0.9 mg, 3 v/s) el cual es menor con respecto al grupo control, sin embargo existe diferencia estadística significativa, a favor del grupo control (P = 0.004). En este lote se observaron evacuaciones de consistencia pastosa y se presentó desarrollo de tumoración en uno de los animales de experimentación, (4 x 3 cm y 18 g) (Figura 11).



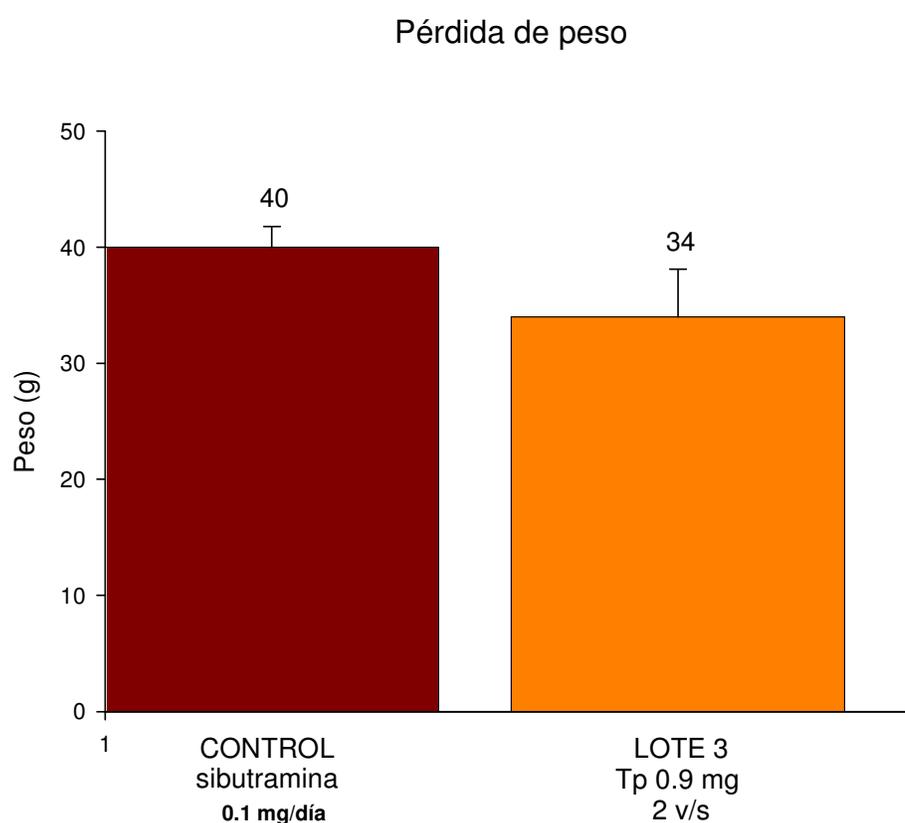
Gráfica 3. Se muestra la pérdida de peso de grupo control contra lote 2. . Cada barra representa la media \pm el error estándar (n = 5). * P = 0.004



Figura 11. Tumor de rata 4 del lote 2 de 4 x 3 cm de 18 g de peso. La ubicación: Cavidad abdominal por debajo del músculo estriado.

9.4 Efecto del tratamiento con semillas de *Thevetia peruviana* en dosis de 0.9 mg administrada 2 veces por semana en ratas hembras Wistar obesas.

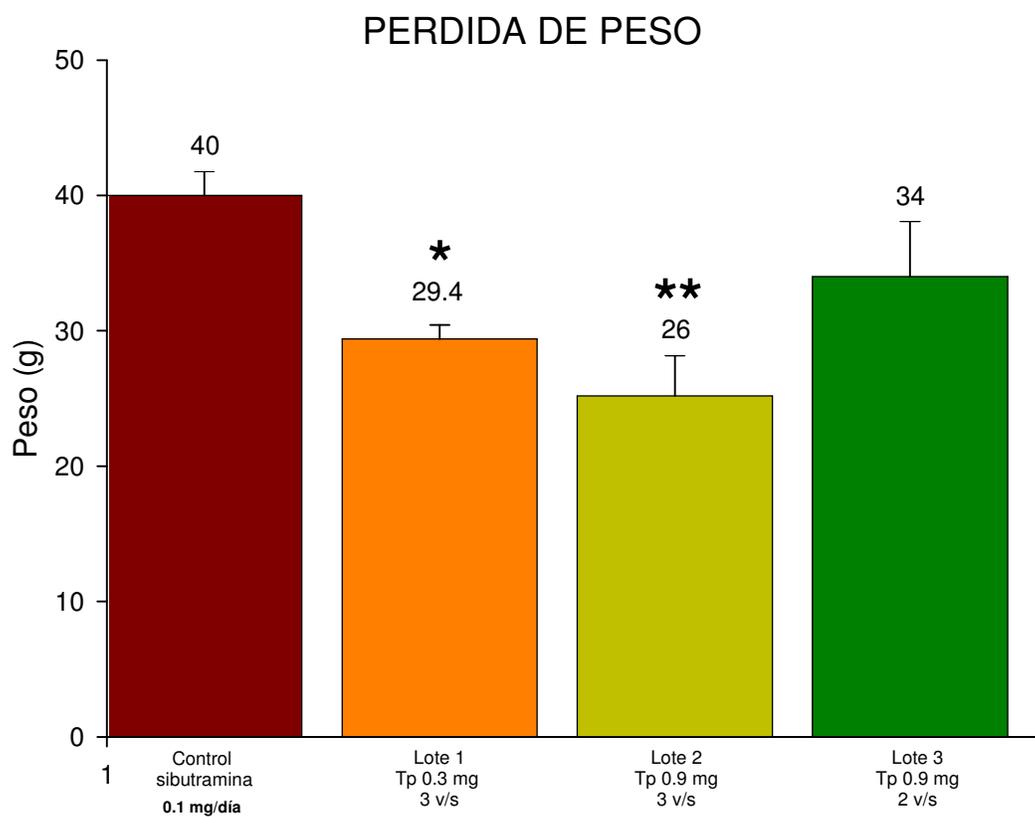
En la grafica 4 se muestra la media de pérdida de peso en presencia de Tp en dosis de 0.9 mg, 2 veces por semana contra el control de sibutramina. Como se puede observar la pérdida de peso es muy similar y no existe diferencia estadística entre grupos ($P = 0.216$). A diferencia de lote 1 y lote 2, en el lote 3 no se desarrollaron masas tumorales, sin embargo; la consistencia de las heces fue de consistencia pastosa.



Gráfica 4. Pérdida de peso de grupo control contra Tp 0.9 mg dos veces por semana. Cada barra representa la media \pm el error estándar ($n = 5$). No existe diferencia estadística significativa.

En la gráfica 5 se muestra la pérdida de peso de los lotes 1, 2 y 3 comparado con el grupo control en la que se puede observar claramente el comportamiento del

peso corporal de los animales durante el periodo de tratamiento. Cabe mencionar que en todos los lotes tratados con semillas de *Thevetia peruviana* la consistencia de las heces se observó de consistencia pastosa y sin cambios de la conducta. En el lote 1 y lote 2 se desarrollaron masas tumorales que lamentablemente no fueron analizadas patológicamente.

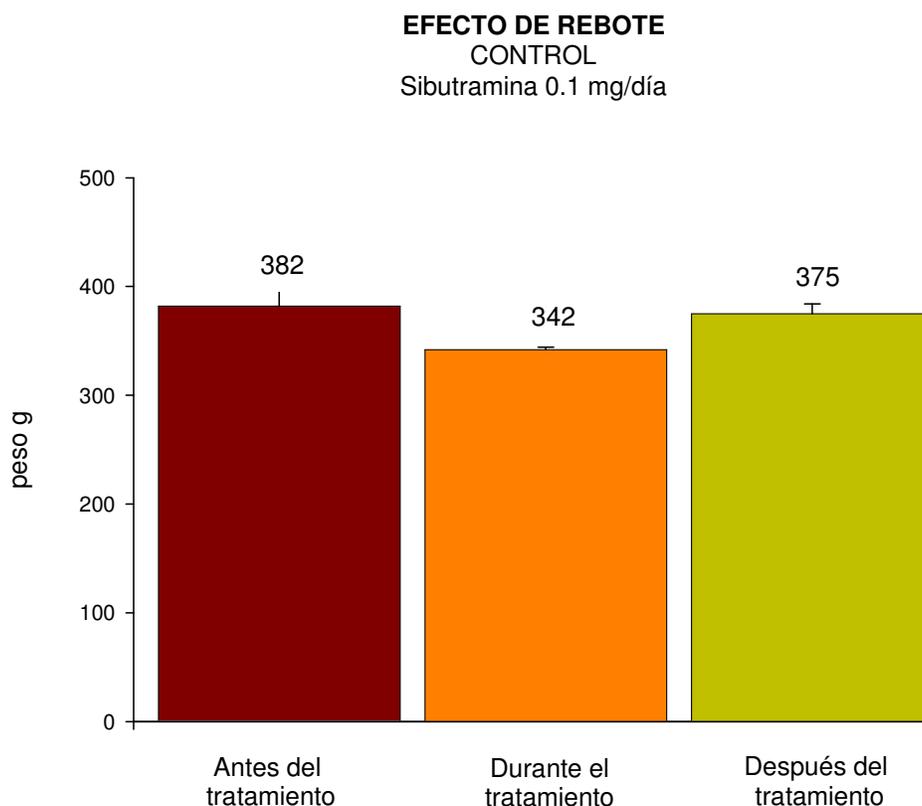


Gráfica 5. Pérdida de peso en diferentes dosis de *Thevetia peruviana* contra sibutramina. Cada una de las barras representa la media \pm el error estándar (n = 5). *P = 0.001. **P = 0.004.

9.5 Efecto de rebote del grupo control después del tratamiento con Sibutramina.

En la gráfica 6 se muestra el comportamiento del peso de las ratas después del tratamiento con Sibutramina. La primera barra representa la media del peso corporal de los animales antes del tratamiento con sibutramina (382 g.) y la segunda representa la media del peso corporal de los animales durante la administración de

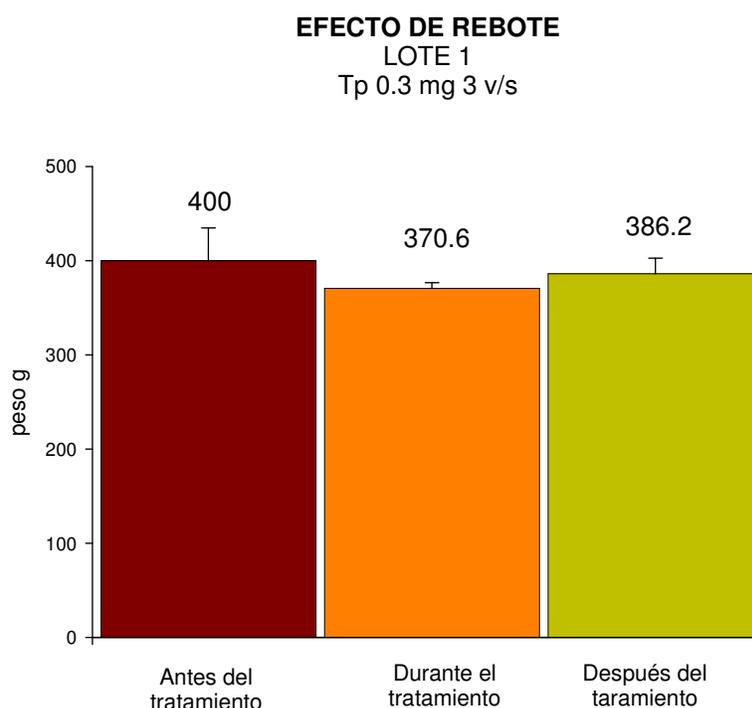
sibutramina (342 g) y la tercera barra representa el peso corporal de los animales después de dos semanas de haber terminado el tratamiento con sibutramina (375 g.); Los resultados estadísticos revelaron que no hay diferencia entre la media del peso corporal de los animales antes y después del tratamiento con sibutramina ($P=0.695$), pero es importante mencionar que de acuerdo al valor de las medias, el peso corporal pos-tratamiento (375 g) no supera el peso inicial (382 g).



Gráfica 6. Efecto de rebote del grupo control post-tratamiento con Sibutramina. Cada una de las barras representa la media del peso de los animales antes, durante y después del tratamiento con sibutramina \pm el error estándar.

9.6 Efecto de rebote del grupo tratado con semillas de *Thevetia peruviana* post tratamiento a diferentes dosis e intervalos de tratamiento.

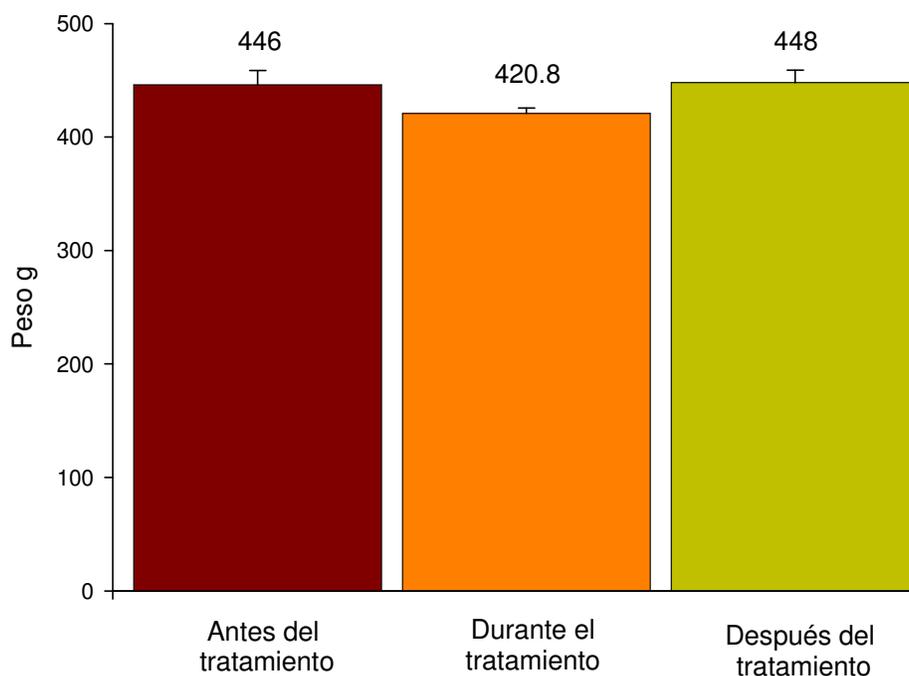
En la gráfica 7 se muestra el comportamiento del peso de las ratas después del tratamiento con *Tp* en dosis de 0.3 mg administrada 3 veces por semana.. La primera barra representa la media del peso corporal de los animales antes del tratamiento con *Tp* (400 g.) y la segunda representa la media del peso corporal de los animales durante la administración de *Tp* (370.6 g) y la tercera barra representa el peso corporal de los animales después de dos semanas de haber terminado el tratamiento con *Tp* (386.2 g.); Los resultados estadísticos revelaron que no hay diferencia entre la media del peso corporal de los animales antes y después del tratamiento con *Tp* ($P=0.729$), pero es importante mencionar que de acuerdo al valor de las medias, el peso corporal pos-tratamiento (386.2 g) no supera el peso inicial (400 g).



Gráfica 7. Efecto de rebote del lote 1 después de dos semanas de haber terminado el tratamiento con semillas de *Thevetia peruviana* en dosis de 0.3 g administrada 3 veces por semana. Cada barra representa la media \pm errores estándar de 5 experimentos ($P= 0.729$).

En la gráfica 8 se muestra el comportamiento del peso de las ratas después del tratamiento con *Tp* en dosis de 0.9 mg administrada 3 veces por semana.. La primera barra representa la media del peso corporal de los animales antes del tratamiento con *Tp* (446 g.) y la segunda representa la media del peso corporal de los animales durante la administración de *Tp* (420.8 g) y la tercera barra representa el peso corporal de los animales después de dos semanas de haber terminado el tratamiento con *Tp* (448 g.); Los resultados estadísticos revelaron que no hay diferencia entre la media del peso corporal de los animales antes y después del tratamiento con *Tp* ($P=0.907$), pero es importante mencionar que de acuerdo al valor de las medias, el peso corporal pos-tratamiento (448 g) supera el peso inicial (446 g).

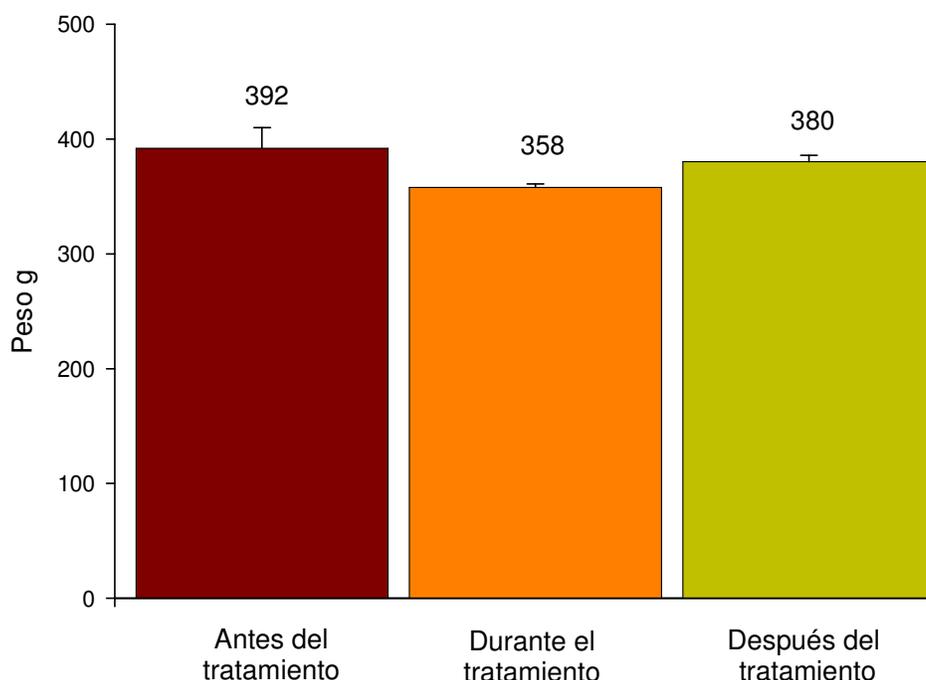
EFECTO DE REBOTE
LOTE 2
Tp 0.9 mg 3 v/s



Gráfica 8. Efecto de rebote del lote 2 después de dos semanas de haber terminado el tratamiento con semillas de *Thevetia peruviana* en dosis de 0.9 g administrada 3 veces por semana. * $P= 0.907$.

En la gráfica 9 se muestra el comportamiento del peso de las ratas después del tratamiento con *Tp* en dosis de 0.9 mg administrada 2 veces por semana.. La primera barra representa la media del peso corporal de los animales antes del tratamiento con *Tp* (392 g.) y la segunda representa la media del peso corporal de los animales durante la administración de *Tp* (358 g) y la tercera barra representa el peso corporal de los animales después de dos semanas de haber terminado el tratamiento con *Tp* (380 g.); Los resultados estadísticos revelaron que no hay diferencia entre la media del peso corporal de los animales antes y después del tratamiento con *Tp* ($P=0.543$), pero es importante mencionar que de acuerdo al valor de las medias, el peso corporal pos-tratamiento (380 g) no supera el peso inicial (392 g).

EFFECTO DE REBOTE
LOTE 3
Tp 0.9 mg 2 v/s



Gráfica 9. Efecto de rebote del lote 3 después de dos semanas de haber terminado el tratamiento con semillas de *Thevetia peruviana* en dosis de 0.9 g administrada 2 veces por semana. ($P= 0.543$).

X. DISCUSIÓN

La obesidad es considerada como uno de los principales problemas nutricionales en el mundo. Existe un porcentaje elevado de la población que tiene problemas de obesidad. En las personas obesas existe una mayor propensión a sufrir enfermedades tales como trastornos cardiovasculares, diabetes tipo 2, hipertensión, cáncer, niveles elevados de ansiedad, depresión y baja autoestima (Iruarizaga, Romero, Rubio y Cabreriso, 2001)⁷⁴.

Según Shadle (2001), dentro de las causas de la obesidad, se incluyen la genética, el estado emocional y el estilo de vida, que se refiere a los malos hábitos tanto de alimentación como de actividad física. En contraste con lo anterior el Consejo Nacional de Enfermedades (2004), Seijas y Feuchmann (1997) señalan que la obesidad no se puede explicar desde la genética o porque haya fallado la disciplina personal o la educación, sino que más bien está relacionada con la adopción de un estilo de vida propio de cada país, el cual fomenta una ingesta de alimentos con alto contenido de grasas y carbohidratos y un estilo de vida sedentario.^{75 76} . Es por ello que en este estudio, se siguió la tendencia actual de la mayoría de los mexicanos, aplicada a los animales en experimentación, se les alimentó con una dieta rica en grasas y carbohidratos y se mantuvieron sedentarias durante las 37 semanas que duró el experimento..

Se ha demostrado que las ratas expuestas a ambientes estables (p. ej. un laboratorio), con comida y agua disponibles no muestran modificaciones importantes en el peso corporal cuando se altera su ambiente experimental. Es decir la ratas alimentadas con comida especial para laboratorio (Nutricubos + agua) regulan adecuadamente su peso corporal. Sin embargo, bajo procedimientos especiales con dietas altas en grasas y carbohidratos, las ratas pueden aumentar su peso y

⁷⁴ Iruarizaga, I., Romero, N., Rubio, M. Cabreriso, L. Entrenamiento en control emocional en obesidad mórbida. 2001

⁷⁵ Shadle, K. Healthy families-healthy bodies preventing obesity. Total Health, 25 (5), 22-24.

⁷⁶ Seijas, D. y Feuchrmann, Ch. Obesidad: factores psiquiátricos y psicológicos. Boletín de la Escuela de Medicina de la Universidad Católica de Chile, 26 (1). 1997

desarrollar obesidad.⁷⁷ Hecho que quedó demostrado con el presente estudio, ya que los animales modificaron su peso hasta desarrollar obesidad tras alimentarlos durante 23 semanas, con una dieta hipercalórica. Es importante mencionar que según la FDA, el uso de la sibutramina debe acompañarse de una dieta hipocalórica y una rutina de ejercicios diaria para efectos de reducción de peso; Es importante mencionar que en este estudio no se suspendió la alimentación hipercalórica durante el tratamiento con este medicamento y que además se mantuvo a los animales en un estado de sedentarismo permanente; aún bajo la cuales estas condiciones, el efecto del tratamiento con sibutramina, mostró efectos considerables en cuanto a la reducción del peso corporal.

En un estudio realizado por González, Martínez y Campos en el 2006, donde administraron un extracto de acetato de etilo (EAE) de semillas de *Thevetia peruviana* (*Tp*) en un modelo experimental de ratones obesos, a los cuales se les administró por vía oral el EAE (200mg/kg) diluido en aceite de maíz durante 30 días, llegaron a la conclusión que el EAE reduce significativamente el peso corporal sin causar mortalidad sin embargo los animales mostraron estimulación excesiva del sistema nervioso ⁷⁰. A diferencia de éste, en el presente trabajo de investigación, se administró la semilla tal cual y no en extracto, ya que, así refiere consumirla la población de manera común para bajar de peso. Se observó que la dosis, es un factor determinante, al igual que el intervalo de dosificación en la disminución de peso y el desarrollo de efectos tóxicos de los animales en experimentación, con respecto al control (Sibutramina). Es importante resaltar que existió diferencia estadísticamente significativa entre los grupos tratados con las diferentes dosis de semilla de *Tp*, lo cual indica que tanto la dosis como el intervalo de dosificación son independientes del efecto observado entre estos. Por otra parte y en lo que respecta a la presentación de efectos tóxicos, nuestros resultados no concuerdan con el experimento realizado por González, dado que, en los animales de experimentación utilizados en el presente estudio, se pudo observar el desarrollo de masas tumorales de diferentes dimensiones durante la administración de la semilla de *Tp*; lo cual

⁷⁷ Carlson, N. R. Fisiología de la Conducta. México: Compañía Editoriar Continental. 1997.

podiera ser indicativo de la toxicidad de la planta y lo cual, no ha sido reportado en ninguno de los estudios anteriores, realizados con esta semilla; dado que, en el lote 1 y lote 2 de esta investigación, los animales desarrollaron tumores, alteración del sistema nervioso y heces de consistencia pastosa a diferencia del lote 3, en el cual no se desarrolló ningún efecto tóxico y no hubo cambios en su comportamiento. En cuanto a la dosis utilizada por González (200 mg/kg) fue distinta en comparación a este estudio, pues la semilla se administró a los animales tal cual la población refiere tomarla. Dado que en promedio una persona de 70 kg de peso corporal ingiere una cantidad mínima de semilla de Tp de 0.06 g y una máxima de 0.15 g diarios, se divide al grupo experimental en 3 lotes tomando en cuenta estas cifras y convirtiéndolas al equivalente para el peso en gramos de los animales (media de 400 gr) en lote 1: 0.3 mg tres veces por semana, lote 2: 0.9 mg tres veces por semana y lote 3: 0.9 mg dos veces por semana.

La diferencia en la pérdida de peso del lote uno tratado con Tp a 0.3 mg 3 veces por semana, la cual es mucho menor que la del control, así como la del lote 2 tratado con Tp a 0.9 mg 3 veces por semana, pudieron verse influenciadas por la continuidad en la administración de la semilla, lo cual puede ser una condicionante directa en lo que a disminución de peso progresiva se refiere. Es importante mencionar que el lote 3 (0.9 mg 2 veces por semana), mostró un comportamiento parecido a sibutramina, lo cual, pudiera sugerir, que la semilla de Tp a esa dosis e intervalo de dosificación, pudiera, tal vez, actuar bajo un mecanismo de acción parecido a ésta. La diferencia entre lote 2 y lote 3, demuestra que la misma dosis pero a diferentes intervalos de tiempo, marcan efectos independientes, los cuales son mucho más evidentes al administrarla dos veces por semana, lo cual pudiera estar indicándonos diferencias claras en la farmacocinética y farmacodinamia de los principios activos de la semilla.

En cuanto a estudios hechos a Sibutramina, sobresalen los realizados por James, Bellido y colaboradores, los cuales, han hecho estudios en personas administrando sibutramina a 6, 12 y 18 meses e incluso 2 años, que demuestran la eficacia de la Sibutramina para mantener el peso a largo plazo. Aunque en estos

estudios se recupera el peso a partir de los 18 meses pos tratamiento, esta recuperación es mucho menor que con un placebo^{78, 79}. En el presente trabajo de investigación, se observó el comportamiento del peso corporal post-tratamiento durante 2 semanas en las cuales existió un aumento de peso con respecto al presentado al final del tratamiento pero nunca recuperaron el peso inicial antes del tratamiento; es probable que este plazo haya sido muy corto por lo que se considera que es necesario extender por más tiempo el periodo post-tratamiento en estudios posteriores. Lo mismo se observó con los grupos experimentales tratados con semillas de *Thevetia peruviana* a diferentes dosis e intervalos de tiempo.

Un hecho relevante, real y contundente del uso actual de sibutramina, ha conducido la supervisión y evaluación de la eficacia y riesgo de este medicamento cuando en el año 2002, una organización no gubernamental norteamericana, defensora de los derechos de los consumidores, petitionó ante la FDA, el retiro inmediato del mercado de la sibutramina, debido a que desde su comercialización en 1998, había sido asociada a 29 muertes, 397 reacciones adversas graves, 151 pacientes requirieron hospitalización y 143 presentaron arritmias; de las 29 muertes, 19 se debieron a causas cardiacas, incluyendo 10 personas menores de 51 años, tres de las cuales eran mujeres de menos de 30⁸⁰. Por lo tanto la semilla de *Thevetia peruviana*, puede ofrecer una alternativa de tratamiento a bajo costo para la obesidad y control de peso, si logramos determinar su dosis terapéutica para garantizar resultados de disminución de peso con el mínimo de reacciones adversas.

⁷⁸ James WP, Astrup A, Finer N, et al. Effects of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. Lancet 2000; 356: 2119-2125.

⁷⁹ Bellido D, Rosendo JM, Jodar E y Garrido J. Comparación de dos pautas de tratamiento con sibutramina (continua e intermitente) en el mantenimiento a largo plazo de la pérdida de peso. 44 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Alicante, Mayo 2002.

⁸⁰ Public Citizen Online. Petición to FDA to ban the diet drug sibutramine (HRG publication #1613. March 2002.

XI. CONCLUSIONES

- Tras la administración de semilla de *Thevetia peruviana* en dosis de 0.3 mg, administrada tres veces por semana y de 0.9 mg administrada tres veces por semana, se puede observar una pérdida de peso menor en comparación con el control de sibutramina; estadísticamente, existen diferencias entre estas dosis de *Tp* y el control, pero como la pérdida de peso es menor, se concluye que el tratamiento con sibutramina fue más eficiente que con la semilla de *Tp* a la dosis mencionadas anteriormente.
- Las diferentes dosis de semilla de *Tp* empleadas en este estudio mostraron una disminución de peso de los animales en tratamiento, el cual fue más notable en el lote 3 al cual se administró semilla de *Tp* a 0.9 mg a intervalo de dos veces por semana. En este grupo, comparado con el control, no hubo diferencia estadísticamente significativa, es decir que la pérdida de peso en ambos grupos fue equiparable, pero definitivamente, la pérdida de peso fue más efectiva en el grupo control tratado con sibutramina.
- Los lotes que recibieron *Tp* a la misma dosis (0.9 mg) pero a diferentes intervalos de administración (lote 2 y lote 3) fueron un punto importante, dado que los animales que recibieron la dosis dos veces por semana mostraron un mejor efecto en la pérdida de peso además de no haberse observado efectos tóxicos ni el desarrollo de masas tumorales como sucedió con los lotes 1 y 2.
- Tanto grupo control como los grupos experimentales, mostraron recuperación de peso con respecto al peso al final del tratamiento.

XII. RECOMENDACIONES

- Se recomienda llevar a cabo estudios bajo condiciones controladas de dieta y ejercicio, en combinación o a la par, de los diferentes tratamientos para la disminución de peso y observar el comportamiento de dicha pérdida.
- Se requieren más estudios encaminados a dilucidar el posible mecanismo de acción de la semilla de *Thevetia peruviana* que da lugar a los efectos observados en este trabajo de investigación (efectos laxantes, diuréticos, lipolíticos).
- Se considera adecuado prolongar el periodo de recuperación de peso post-tratamiento con la finalidad de determinar de manera concluyente dicho efecto.
- Se sugiere observar las posibles interacciones generadas tras la administración conjunta de semilla de *Tp* con otros fármacos recomendados para bajar de peso.
- Sugerimos estudiar el tipo de tumor desarrollado como consecuencia de la administración de semillas de *Thevetia peruviana* a dosis de 0.3 mg tres veces por semana y 0.9 mg tres veces por semana.
- Medir concentraciones de metabolitos presentes en la sangre durante el tratamiento de reducción de peso.
- Medir concentraciones de colesterol, triglicéridos y glucosa en sangre, antes, durante y después del tratamiento.
- Valorar pruebas de función hepática y renal
- Realizar estudios de farmacocinética y farmacodinamia, que garanticen o al menos diluciden las concentraciones adecuadas de semilla de *Thevetia peruviana*, para ejercer su efecto de reducción de peso.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Le-Galés C. Catherine. Subdirección General de la OMS. 22 Septiembre 2005. Ginebra.
2. Bjorntorp P. International Textbook of Obesity. Wiley Chcheters, 2001. pp.3-23, 101-113.
3. SSA, INSP. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, 2006*
4. SSA, *Primer Informe de Labores, 2007*
5. Connolly HM, Mc Goon MD. Obesity drugs and the heart. *Current Probl Cardiol* 1999; 24:745-792.
6. Allison DB, Fontaine KR, Heshka S, Mentore JL, Heymsfield S B. Alternative treatments for weight loss: a critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 200 1; 41: 1-28.
7. Mahan L. Katherine, Escott- Stump Sylvia. *Nutrición y Dietoterapia de Krause*. México. 2001 Mc Graw Hill.
8. Johnson LR, et al. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 3rd ed., vols 1 and 2. New York: Raven Press, 1994.
9. Bierman EL. Obesidad. En: *Cecil Tratado de medicina interna*. 15 ed. La Habana: Pueblo y Educación; 1994 p 2030-9.
10. Ramiro HM, Saita Kamino O, editores. *Temas de Medicina Interna: Obesidad*. McGraw- Hill Interamericana. México 2000:1-13;
11. American Heart Association. *Cifras óptimas para la salud cardiaca*. Dallas 2006
12. Casanunueva E, Kaufer-Horwitz M, Pérez Lizaur AB, Arroyo P. *Nutriología Médica*. Ed. Panamericana. 213-242.

13. World Health Organization (WHO). Technical Report Series 849: Obesity: Preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 2000.
14. Instituto Nacional de Salud Publica. IV Congreso Internacional de Nutrición 2008. Obesidad en México: Epidemiología e Intervenciones para su prevención. Cuernavaca, Morelos; 2006
15. Flier JS, Foster DW. Eating Disorders: Obesity, anorexia nervosa and bulimia. En: William's textbook of Endocrinology. 9 ed. Philadelphia: Sanders company;1998:1061-83.
16. Marks J, Howard A. La Dieta de Cambridge. Cambridge. Cambridge Export Ltd;. 1997.
17. Laycock JF, Wise P. Disorders of lipid metabolism and obesity. En: Laycock JF. Essential Endocrinology.3 ed. New York: Oxford University Press Inc;1996:338-52.
18. Scopinaro N. The physiology of weight change. Obesity on line, 1997 (fecha de acceso 1999) URL <http://www.obesity-online.com>
19. Guerrero-Millo M. Adipose tissue hormones. J Endocrinol 2002 NOV, 25(10):855-61.
20. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Selye RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. Nature 2000;404:661-7.
21. Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C. An adoption Study of Human Obesity. N Engl J Med 1996;314:193-98.
22. Zhang Y. Positional cloning of the mouse obese gene and its human's homologue. Nature 1994, 372:425-32.

23. Krude et al. Severe early onset of obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998;19(2):155.
24. Chey WY. Regulation of pancreatic endocrine secretion. *Int J Pancreatol* 1991;9:7-20
25. Argyroupoulos G, Rankinen T, Neufeld DR, Ricet T, Province MA, Leon AS, et al. A polymorphism in the human agouti related protein is associated with the late onset obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Sept;87(9):4198-202.
26. Ristow M, Muller-Wieland D, Pfeiffer A, et al. Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adiposity differentiation. *N Engl J Med* 1998;339:953-9.
27. Nicholls RD et al. Imprinting in Prader Willi and Angelman syndroms. *Trend Genet.* 1998;14:194.
28. Malleck MJ. Health hazard of obesity and weight control in children, a review of the literature. *Am J Public Health.* 1983; 73:78-82.
29. Bogurdus C, Lilliaya S, Raviessin E. Genetic effect in resting metabolic rate. *N Engl. J Med.* 1983;315:96-9.
30. Bouchard C, Trembling A, Nadeau T, et al. Genetic effect in resting and exercise metabolic rate. *Metabolism* 1989;38:364-8.
31. Barceló Acosta M, Borroto Díaz G. Estilo de vida factor culminante en la aparición y tratamiento de la obesidad. *Rev Cubana Invest Biomed* 2001;20(4):287-95.
32. Raviessin E, Lilliaja S, Knowler WC, et al. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body- weight. *New Engl J Med* 1998;318:467-72.

33. Langhans W. Role of the liver in the metabolic control of eating: what we know and we do not know. *Neurosci-Biobehav Rev.* 1996;20:145-53.
34. Bray GA. Reciprocal relation of food intake and sympathetic activity: experimental observation and clinical implications. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;25(supp I2):S8-S17.
35. Correia ML, Haynes WG, Rahmoun K, Morgan DA, Svitz WI, Mark AL. The concept of selective leptin resistance: evidence from agouti yellow mice. *Diabetes* 2002 Feb;51(2):439-42.
36. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults National Institutes of health. 2006
37. Garrow SJ. Treatment of obesity. *Lancet* 1992; 340: 409-13.
38. Blackburn GL and Kanders BS. Obesity: pathophysiology, psychology and treatment. Chapman and Hall Series in Clinical Nutrition. New York, NY. 2001.
39. Galicia M., Simal A. 2002. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Información Terapéutica del sistema Nacional de Salud*, 26 (5): 117-127.
40. Connolly H.M.,Mc Goon M.D.1999. Obesity drugs and the Heart. *Current Problems in Cardiology*, 24: 745-72.
41. Clapham J. C., Arch J.R.S., Tadayyon M. 2000. Anti-obesity drugs: a critical review of current therapies and future opportunities. *Pharmacology and Therapeutics*, 89:81-121.
42. McNeely W., Goa K.L. 1998 Sibutramine: a review of its contribution to the management of obesity. *Drugs*, 56:1093-1124
43. Bray G.A. 1999. Drug treatment of obesity. *Endocrinology*, 13(1): 131-148

44. Camfield L. A., Smith J.F., Burn P. Strategies and potencial molecular targets for obesity treatment. *Science*, 280: 1383-1387.
45. Heck A. M. Yanovski J. A., Calis K. A. 2000. Olistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmatherapy*, 20: 270-279
46. Glazer G. Long-term pharmacotherapy of obesity 2000. *Ach Intern Med* 2001; 161: 1814-1824.
47. NIH, 1998, Shape Up América! Y American Obesity Association. 1998.
48. Lozoya Xavier, La Herbolaria en México ED. CONACULTA, México, DF, 1998, Pág. 63
49. Hernández, F.: *Historia de las plantas de la Nueva España*. Instituto de Biología – UNAM. Imprenta Universitaria. México, 1942, 1943 y 1946. 3 Vol. 3.
50. Moro CO, Basile G . Obesity and medicinal plants. *Fitoterapia* 2000; **71** (Suppl 1): S73-2.
51. Pearn J: Oleander poisoning. Brisbane: William Brooks 37. 1989.
52. Tampion J: Dangerous Plants. Universe Books, New York, New York. 1977
53. K. Schum SEMARNAP México 2000. 6. Martínez Maximino Catálogo de nombre vulgares y científicos de las plantas mexicanas, Fondo de Cultura Económica. México, 1979. 196-98
54. *Dency José Pacheco-López, Manuel Enrique Taborda-Martínez y Catalino De la Rosa-Torres*. Estudio fitoquímico preliminar y evaluación de la actividad antifúngica de los extractos de hojas, cortezas y semillas de ***Thevetia peruviana*** (Persoon) Schum. Santa martha, colombia septiembre 2006

55. Casamitjana i Cucurella Nuria. Centro de información del medicamento. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Barcelona. Glucósidos cardiotónicos Acción y Usos. Vol 16 Núm. 4 Abril 2002
56. Mabry, T.J.; Markham, K.R. and Thomas, M.B. (1970) "The Systematic identification of Flavonoids" Springer – Veriag, Berlin.
57. Schesche, R., Lampert, F. Und Snatzke, G. (1961) Uber Triterpenes VII Dunnschicht und Ionenanus tauscherpapier Chromatographie von Tripterpenoiden . J. Chromatogr. 5,217 – 224 (R 2.13 y 2.14)
58. Rojas Alba Mario Notas fitoterapéuticas. Tlahui. México 2002
59. Sreeharan N, Putharasingam S, Raniadayalan K, Satkurunathan K & Ganeshamoorthy J: Jaffna Med J 20: 100 (1985).
60. *MCLAUGHLIN, J. L. y cols.* Nerifoliin and 2-acetylneriifolin: insecticidal and cytotoxic agents of Thevetia thevetioides seeds, J Econ Entomol, Num. 73,1980,398-402.
61. Langford SD, Boor PJ Oleander toxicity: an examination of the human and animal toxic exposures, Toxicology 109: 1-13, 1996.
62. Oji O. Okafor QE Toxicological studies on stem bark, leaf and seed kernel of yellow oleander (Thevetia peruviana) Phytotherapy Research 14 (2) : 133-5, 2000 March
63. Abe F. Iwase Y. et.al. "Flavonol sinapoyl glycosides from leaves of Thevetia peruviana, Phytochemistry. 40(2): 577-81, 1995 Sep.
64. Velasco Alfonso. Farmacología 16° edición. Interamericana. Mc Graw Hill. Madrid, España. 1993

65. Aguilar Abigail. Plantas tóxicas de México. Medicina tradicional y herbolaria del Instituto Mexicano del Seguro Social 1982. 196-198.
66. Eddleston M, Persson H.. Acute plant poisoning and antitoxin antibodies. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41(3):309-15
67. Silva HA, Fonseka MM, Pathmeswaran A, Alahakone DG, Ratnatilake GA, Gunatilake SB, Ranasinha CD, Lalloo DG, Aronson JK, de Silva HJ. Multiple-dose activated charcoal for treatment of yellow oleander poisoning: a single-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003 Jun 7;361(9373):1935-8.
68. Martinez ME, Moreno LA, Luna M, Magos GA, Aguilar A, Campos AE. Acute toxicity of *Thevetia peruviana* in rodents. *Proc West Pharmacol Soc.* 2002;45:131-3.
69. Eddleston, M, Ariaratnam, C.A et.al, "Acute yellow oleander (*Thevetia peruviana*) poisoning: cardiac arrhythmias, electrolyte disturbances, and serum cardiac glycoside concentrations on presentation to hospital ", *Heart* 83(3) 301-6, 2000 March.
70. Centro Nacional de Información Toxicológica. México 2001-2005
71. González Chávez C.A., Martínez Enriquez M.E., Campos Sepúlveda A.E., Effect of Chronic Administration of an Extract of *Thevetia peruviana* seed on a Model of Experimental Obesity. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 49: 58-59 (2006).
72. Energy intake of rats fed a cafeteria diet. (1989) Prats E, Monfar M, Castella J, Iglesias R, Alemany M. *Physiol Behav.* 45:263–272.
73. US Food and Drug Administration (FDA)
74. Iruarizaga, I., Romero, N., Rubio, M. Cabreriso, L. Entrenamiento en control emocional en obesidad mórbida. 2001

75. Shadle, K. Healthy families-healthy bodies preventing obesity. *Total Health*, 25 (5), 22-24.
76. Seijas, D. y Feuchrmann, Ch. Obesidad: factores psiquiátricos y psicológicos. *Boletín de la Escuela de Medicina de la Universidad Católica de Chile*, 26 (1). 1997
77. Carlson, N. R. *Fisiología de la Conducta*. México: Compañía Editoriar Continental. 1997.
78. James WP, Astrup A, Finer N, et al. Effects of sibutramine on weight maintenance after weith loss: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 2119-2125.
79. Bellido D, Rosendo JM, Jodar E y Garrido J. Comparación de dos pautas de tratamiento con sibutramina (continua e intermitente) en el mantenimiento a largo plazo de la pérdida de peso. 44 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Alicante, Mayo 2002.
80. Public Citizen Online. *Peticion to FDA to ban the diet drug sibutramine* (HRG publication #1613. March 2002.