

**INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL
ESCUELA NACIONAL DE MEDICINA Y
HOMEOPATIA
SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION**

ESPECIALIDAD EN ACUPUNTURA HUMANA

**“EFECTO DE LA ACUPUNTURA EN LA EXPRESIÓN DEL
RNAm DE LEPTINA EN TEJIDO ADIPOSO DE PACIENTES
OBESOS”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN ACUPUNTURA HUMANA**

P R E S E N T A

MARIA DEL CARMEN GARCIA CARDONA

**DIRECTORAS DE TESIS
D. EN C. LAURENCE MARCHAT MARCHAU
MED. ESP. FLAVIA BECERRIL CHAVEZ**

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis está dedicada a mi madre

A quien agradezco de todo corazón por su amor, cariño, comprensión y por hacerme saber que en todo momento| está conmigo. Su esfuerzo se convirtió en su triunfo y el mío, te amo.

A mi papa que aunque físicamente no estás quiero compartir este logro contigo, porque siempre ocuparas un lugar muy especial en mi vida.

Agradezco a mis hermanos Alejandro y Ana Lilia, por el cariño y apoyo que me brindan. A Dora por ser una hermana para mí. Se que cuento con ustedes siempre.

A mis niños Brisa y Octavio por ser siempre una fuente de inspiración.

A Marco por compartir este momento tan importante en mi vida, porque en tu compañía las cosas malas se convierten en buenas, la tristeza se transforma en alegría y la soledad no existe.

A mis queridas directoras Dra. Laurence y Dra. Flavia por ser modelos de valor y sabiduría, por su desinteresada y generosa labor de transmisión del saber, su inagotable entusiasmo y sus acertados consejos y sugerencias.

Al ilustre Wilox porque sin tu paciencia y tu enorme capacidad y conocimiento este trabajo nunca hubiera sido posible. Se te admira maestro.

A mis amigas Cecilia granados y Nallely Martínez porque con su confianza y su lealtad me han ayudado a crecer y madurar como persona.

Gracias a cada uno de los maestros

Que participaron en mi desarrollo profesional durante mi especialidad, sin su ayuda y conocimientos no estaría en donde me encuentro ahora.

A mis compañeros que aunque ya no estaremos tan juntos como antes, siempre estarán en mi corazón y se, que sin su apoyo y compañía estos dos años no hubiesen sido lo mismo.

Y por supuesto a Sanyiao por darme la oportunidad y los medios suficientes para seguir con mi formación profesional, pero sobre todo por ser el vehículo para llegar a mí sueño.

A todas y cada una de las personas que han vivido conmigo la realización de este trabajo, con sus altos y bajos y que no necesito nombrar por que tanto ellas como yo sabemos que desde lo más profundo de mi corazón les agradezco el haberme brindado todo el apoyo, colaboración, ánimo, y sobre todo cariño y amistad.

María del Carmen García Cardona

INDICE GENERAL

Pág.

	Indice de tablas, figuras e imágenes.	8
	Glosario	9
	Resumen	12
	Abstact	14
1	Marco teórico occidental	15
1.0	Introducción	15
1.1	Antecedentes	15
1.2	Definición y clasificación	16
1.3	Etiología	18
1.4	Antecedentes Históricos y epidemiologia	19
1.5	Fisiopatología	20
1.6	Cuadro clínico	26
1.7	Diagnostico	28
1.8	Tratamiento	29
1.9	Medidas preventivas	37
1.10	Pronostico	37
2	Marco teórico oriental	38
2.0	Introducción	38
2.1	Definición	38
2.2	Etiología	39
2.3	Tratamiento	45
3.0	Justificación	46
4.0	Planteamiento del problema	47
5.0	Hipótesis	47
6.0	Objetivos	48
7.0	Recursos	48
8.0	Variables	50
9.0	Criterios de inclusión	50
10.0	Criterios de exclusión	51
11.0	Criterios de eliminación	51
12.0	Diseño de la investigación	54
13.0	Estrategia experimental	60
14.0	Resultados	61
4.0	Bibliografía	61

Indice de Tablas, Figuras e Imágenes		Pág.
1.-	Figura 1. Participación del tejido adiposo en la regulación de la ingesta alimentaria	23
2.-	Figura 2. Leptina en la regulación de la ingesta alimentaria	24
3.-	Figura 3. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	53
4	Figura 4. Grupo problema	55
5	Figura 5. Grupo tachuelas	55
6.	Figura 6. Grupo no puntos	56
7	Figura 7: amplificación un fragmento del transcrito del gen de β2-microglobulina	57
8	Figuras 8 y 9: Estandarización de las condiciones de RT-PCR para un fragmento del gen de leptina.	58
9	Figura 10: Amplificación de un fragmento del transcrito del gen de β2-microglobulina y Leptina	59
10	Figura 11: Analisis estadístico de resultados	60

Glosario

Hormona adrenocorticotropica (ACTH) es una hormona polipeptídica, producida por la hipófisis y que estimula a las glándulas suprarrenales.

Gen Agoutí (AgRP) Su producto normal antagoniza y regula la interacción entre la hormona melano-estimulante y su receptor en el melanocito. Su mutación se identifica por obesidad, resistencia a la insulina

Banda Gástrica Ajustable. (BGA) cirugía ajustable y reversible que consiste en colocar una banda inflable alrededor de la parte superior del estómago, limitando así la capacidad estomacal y aumentando la sensación de plenitud

Consumo energético durante la actividad física (CEA) es el que se emplea para realizar una serie de actividades o comportamientos que implican movimiento corporal, o sea, actividad del músculo esquelético.

Consumo energético basal (CEB) engloba a aquel gasto energético destinado al mantenimiento de las funciones vitales.

Consumo energético total (CET) Necesidades calóricas diarias de un individuo

Derivación Biliopancreatica (DBP) Cirugía donde se extirpan porciones del estómago y la pequeña bolsa remanente se conecta directamente al segmento final del intestino delgado, evitando completamente el paso a través de la parte superior de los intestinos. Allí permanece un canal común en el cual se mezclan la bilis y los jugos digestivos pancreáticos antes de entrar al colon. La pérdida de peso se presenta debido a que la mayoría de las calorías y nutrientes son dirigidos al colon donde no son absorbidos

Derivación Gastroyeyunal (DGY) Cirugía en donde se forma un reservorio dependiente de la curvatura menor, se secciona el estómago con una engrapadora lineal cortante.

Encuesta Nacional de Nutrición (ENN)

Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT)

Gasto energético basal (GEB) viene a ser la energía que gasta un individuo en estado de reposo físico y mental, en un medio ambiente neutro, y por lo menos 12 h. después de haber realizado la última comida.

Gastropatía Vertical En Banda (GVB)

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL, del inglés High-density proteins) pueden retirar el colesterol de las arterias y transportarlo de vuelta al hígado para su excreción, se les conoce como el colesterol o lipoproteína buena.

Ingreso energético (IE)

Índice de masa corporal (IMC o BMI) es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo. Ideado por el estadístico belga L.A.J. Quetelet, también se conoce como Índice de Quetelet. Se calcula según la expresión matemática: $IMC = \text{Peso (Kg.)} / \text{Talla}^2$

Internacional Obesity Task Force (IOTF) Asociación Internacional de Obesidad

Lipoproteína de baja densidad (LDL) son macromoléculas circulantes derivadas del procesamiento lipídico por acción de diversas lipasas extracelulares, principalmente la lipasa lipoproteica.

Obesidad mórbida (OM) Índice de masa corporal (IMC) superior a 40 Kg. /m² (y entre 35 y 40 Kg. /m² si hay comorbilidades como diabetes, apnea del sueño, hipertensión, dislipemia, etc.).

Organización Mundial de la Salud (OMS)

Proiomelanocortin (POMC) Originalmente descrito como un producto de la glándula pituitaria. Recientemente se ha identificado a otros tejidos, como en la piel humana, donde pueden acumularse en respuesta a diversos estímulos.

Activador proliferador de los receptores gamma (PPAR gamma) son receptores nucleares que actúan como factores de transcripción sobre numerosos genes “blanco”.

Hormona estimulante de la tiroides (TSH) se trata de una hormona glicoproteica secretada por el lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis) que aumenta la secreción de tiroxina y triyodotironina.

Lipoproteína de muy baja densidad, compuesta principalmente por colesterol con muy poca proteína (VLDL) es frecuentemente conocida como "colesterol malo" debido a que deposita el colesterol en las paredes de las arterias. Los niveles altos de VLDL están asociados a la aterosclerosis y a la enfermedad coronaria.

RESUMEN

OBJETIVO: La obesidad es una enfermedad que ha cobrado gran interés por su alta incidencia y aumento alarmante a nivel mundial, incluyendo a México. Varios factores participan en el control del peso corporal, entre los cuales destaca la leptina, una adipocina anorexigenica involucrada en la regulación del hambre y gasto energético, cuyo mecanismo de acción en humanos aun no se encuentra totalmente esclarecido. La acupuntura es un método terapéutico eficiente para controlar el peso, pero su investigación se ha visto limitada por estudios de corta duración falta de controles, placebos o estandarización de tratamientos. Por lo que en este trabajo, nos propusimos evaluar si su efecto está relacionado con cambios en la expresión de la leptina en los adipocitos.

METODOS: Se seleccionaron 30 pacientes con diagnostico de obesidad, los cuales fueron divididos de manera aleatoria en tres grupos: un grupo problema que recibió acupuntura corporal con agujas de 3 cun, y dos grupos controles, uno que fue tratado con tachuelas subdérmicas de 10 mm y otro con no puntos. A todos los pacientes se les dio dieta de 1500 calorías y se tomó biopsia excisional de tejido adiposo antes y después del tratamiento para extraer el RNA y amplificar un fragmento del transcrito del gen de leptina por RT-PCR. En todos los pacientes se valoró el IMC durante todo el tratamiento.

RESULTADOS: Se observó una disminución significativa del IMC en el grupo problema y en el grupo tachuelas ($p < 0.05$), pero no así en el grupo de no puntos donde el IMC casi no se modificó. Además la reducción del IMC fue significante mayor en el grupo problema en comparación del grupo tachuelas ($p < 0.05$). Por otra parte, la amplificación de un gen control confirmó que fue posible obtener un RNAm de buena calidad a partir de las muestras de tejido de tejido adiposo. Los ensayos de RT-PCR mostraron que no hay cambios en la expresión del gen de leptina en respuesta en tratamiento.

CONCLUSIONES: La estimulación de los puntos de acupuntura corporal con aguja larga de 3 cun subdérmicas, asociada a dieta fue el tratamiento más eficiente para reducir una reducción significativa del IMC en los pacientes obesos. Nuestros resultados preliminares sugieren que la acupuntura no afecta la transcripción del gen de la leptina.

ABSTRACT

OBJETIVE: Obesity has become a major public health problem due to its high and increasing prevalence worldwide, including Mexico. Numerous factors participate in the regulation of body weight; one of them is leptin, an anorexigenic hormone produce bay fat cells, that controls appetite and energy waste and whose function in human is not completely elucidated yet. Acupuncture is a therapeutic method that is efficient to control body weight, although investigations have been limited by short studies, lack of control, placebo and standardized treatment. Therefore, we decided to evaluate here whether its effects are related to change in leptin expression in adipocytes.

METHODS: We selected 30 patients with obesity diagnosis and made three random groups: the problem group was treated with acupuncture using 3 cun needles, one control group was treated with 10 nm tacks and the other was the no point group. All the patients had a 1500 calories diet. A fat tissue biopsy was obtained before and after the treatment in order to extract RNA and amplify a fragment of the leptin gen through RT-PCR. IMC was also evaluated in all patients throughout the treatment.

RESULTS: We observed a significant reduction of IMC in problem and tack groups ($p < 0.05$), but not in the no point group. Moreover, IMC reduction was significantly higher in the problem group in comparison with the tack group ($p < 0.05$). On the other hand, the amplification of control gen showed that it was possible to obtain good quality RNA from fat tissue biopsies. RT-PCR assays showed that there is no change in leptin expression in response to acupuncture treatment.

CONCLUSIONS: Stimulation of acupuncture points using 3 cun needles associated with diet was efficient to significantly reduce IMC in obese patients. Our preliminary results suggest that acupuncture does not affect leptin expression.

1.- Marco teórico occidental

1.0.- Introducción

La obesidad es una condición patológica en la cual las reservas naturales de energía, almacenadas en el tejido adiposo de los humanos, se incrementa hasta un punto donde está asociado con ciertas condiciones de salud o un incremento de la mortalidad. Está caracterizada por un Índice de Masa Corporal (IMC) aumentado (mayor o igual a 30). Forma parte del Síndrome metabólico. Es un factor de riesgo conocido para enfermedades crónicas como: enfermedades cardíacas, diabetes, hipertensión arterial, ictus y algunas formas de cáncer. La evidencia sugiere que se trata de una enfermedad con origen multifactorial: genético, ambiental, psicológico entre otros. Acumulación excesiva de grasa en el cuerpo, hipertrofia general del tejido adiposo. La obesidad no distingue color de piel, edad, nivel socioeconómico, sexo o situación geográfica. Anteriormente se consideraba a la persona con sobrepeso como una persona que gozaba de buena salud, sin embargo ahora se sabe que la obesidad tiene múltiples consecuencias negativas en salud.

1.1.- Antecedentes

K. Hida, J. Wada, H. Zhang, K. Hiragushi, Y. Tsuchiyama, K. Shikata, y H. Makino. En el 2000 lograron la identificación de genes expresados específicamente en el tejido adiposo visceral acumulado en ratas. Jonathan H. Pinkney, Olivier Boss y col. En el 2000 identificaron RNAm y su expresión en el tejido adiposo es inversamente relacionado con la adiposidad y la independencia local vinculada a los niveles plasmáticos de leptina, y su expresión no es completamente regulado por la ingesta de alimentos, la insulina, o los ácidos grasos. La reducción de expresión puede ser una mala respuesta al y podría contribuir a la patogénesis y el mantenimiento de la obesidad ⁽²⁶⁾

Valentina Paracchini, Paola Pedotti, and Emanuela Taioli, 2005 en Milan Italia, se describió en American Journal of epidemiology que la obesidad asociada a polimorfismos de leptina, Franz Krempler y col. En un estudio reportado sobre los niveles plasmáticos de leptina en la Asociación Americana del corazón en 2008

reportaron datos sugieren que la señalización de la insulina influye en las concentraciones plasmáticas de leptina en el nivel de expresión del RNAm y argumentar en contra de la leptina como un factor causal importante de la resistencia a la insulina ^{(20) (28) (22)}

1.2.- Definición y clasificación

Enfermedad crónica originada por diferentes causas y con numerosas complicaciones, la obesidad se caracteriza por un exceso de grasa en el organismo y por lo tanto un aumento en el peso corporal. ⁽¹³⁾

La obesidad representa en la actualidad un problema sanitario de primera magnitud. Según la OMS, asistiremos a una verdadera epidemia sanitaria en el siglo XXI. La obesidad constituye un importante factor de riesgo en la aparición de otras enfermedades metabólicas como la Hipertensión arterial (HTA), Dislipemias, Diabetes tipo 2, junto a las cuales constituye el denominado Síndrome plurimetabólico, o Síndrome de Insulinorresistencia ⁽¹³⁾

De este concepto surge la necesidad de clasificar distintas formas de obesidad de acuerdo con determinados parámetros: ⁽³⁾

1.1.1 Clasificación de acuerdo al exceso de peso corporal

En términos generales, el peso corporal se correlaciona directamente con la grasa corporal total, de manera tal que resulta un parámetro adecuado para "cuantificar" el grado de obesidad ⁽¹²⁾

Indices: el más comúnmente usado es el IMC que es el peso en (Kg) entre la talla expresada en metros cuadrado (m^2) ⁽¹²⁾

Ventajas:

- se correlaciona en un 80% con la cantidad de tejido adiposo
- se relaciona en forma directamente proporcional con el riesgo de morbilidad.

La obesidad de acuerdo al IMC se clasifica en peso bajo IMC menor 18.5, peso normal IMC 18.5 a 24.9, sobrepeso IMC 25 a 29.9, obesidad tipo I 30 a 34.9, obesidad tipo II 35 a 39.9 y obesidad tipo III un IMC mayor a 40 ⁽⁷⁾

1.1.2 Clasificación de acuerdo a la distribución de la grasa corporal

Podemos distinguir dos grandes tipos de obesidad atendiendo a la distribución del tejido adiposo:

Obesidad abdominovisceral o visceroportar, (también denominada de tipo androide) Se observa un predominio del tejido adiposo en la mitad superior del cuerpo es decir se presenta en cuello, hombros, sector superior del abdomen ⁽⁵⁾

Este tipo de obesidad, tanto en el varón como en la mujer, se asocia claramente con un aumento del riesgo de desarrollar Diabetes tipo 2, Aterosclerosis, Hiperuricemia e Hiperlipidemia, consecuencia directa del estado de Insulinorresistencia. Ello se explica porque la grasa intraabdominal posee características metabólicas diferentes de otros depósitos adiposos: tiene una alta sensibilidad a la movilización de Ácidos Grasos Libres, lo cual redundaría en un aumento de la síntesis de VLDL, LDL (Lipoproteínas de baja densidad), Glucosa e Insulina ⁽⁵⁾

Obesidad fémoro glútea o ginoide se caracteriza por presentar adiposidad en glúteos, caderas, muslos y mitad inferior del cuerpo.

El tejido adiposo fémoro glúteo tiene predominio de receptores alfa 2 adrenérgicos, por lo tanto presenta una actividad lipoproteínlipasa elevada. Esto es mayor lipogénesis y menor actividad lipolítica. La circunferencia de la cadera se correlaciona negativamente con los diferentes factores de riesgo cardiovascular ⁽¹²⁾

1.1.3 Clasificación de acuerdo a la celularidad

Distingue dos tipos de obesidad:

Obesidad hipertrófica

Se observa en el adulto, consiste en un aumento de tamaño del adiposito. Se asocia a complicaciones metabólicas y cardiovasculares dado que presenta una distribución abdominovisceral ⁽¹²⁾

Obesidad hiperplásica

En general es la que observamos en la infancia. Se caracteriza por un aumento del número total de adipositos y por lo general presenta un patrón de distribución ginoide (12)

1.3.- Etiología

Con los conocimientos actuales de la fisiología, la genética, la biología molecular y los estudios epidemiológicos evidenciales, podemos 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 (1)

Factores ambientales La evidencia de que el hambre evita o revierte la obesidad, aun en las personas con gran carga genética, junto a su incremento en los países industrializados o en vías de desarrollo en los cuales la dieta es rica en grasas y carbohidratos, y los hábitos sedentarios, han aumentado con el desarrollo económico, se muestra a favor del factor ambiental en su origen y desarrollo. 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 (8)

Factores genéticos La identificación de la mutación en el 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 eficiente (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 (27) 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 (hormona estimulante de melanocitos) ⁽¹⁶⁾

1.4.- Antecedentes históricos y epidemiología

La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación reporta que una publicación del 1999 reveló que la enfermedad de la obesidad se desplegaba en todas las naciones, incluyendo países en los cuales la hambruna esta presente.

Por ejemplo en Europa la obesidad esta presente en el 20% de la población adulta en edad 25 a 45 años y en los Estados Unidos esta prevalencia es mucho mayor. . Así mismo, en países como Brasil y Colombia, el número de personas obesas es próximo al 40%. Incluso en el África, donde se concentra un gran número de población que padecen hambrunas la obesidad ha aumentado, y en China, las cifras de personas con esta problemática pasaron de menos del 10% al 15% en un periodo de tres años. Por otra parte en Argentina la presencia de obesidad es palpable en el 10.4% de las mujeres y el 12.1% de los varones; en Bolivia, concretamente en las ciudades como La Paz, El Alto, Santa Cruz y Cochabamba la prevalencia de obesidad es de 23,4% en las mujeres y del 29,8% en los hombres ⁽⁹⁾

En México la Encuesta Nacional de Salud revelo un incremento en la prevalencia de obesidad en la última década, al presentarse en un 37.4% en la mujeres y e un 42.5% en los hombres. En nuestro país la obesidad va en franco ascenso y registran que más de la mitad de su población tienen sobrepeso y más del 15% son obesos, demostrando que esta tendencia se está acentuando entre los niños 4 a 10 años de edad. La ENSANUT (Encuesta nacional de salud y nutrición) 2006, en cambio,

aporta información tanto de hombres como de mujeres mayores de 20 años de edad. En el caso de los hombres, se comparará la ENSANUT 2006 con la ENSA (Encuesta nacional de salud) 2000. En el ámbito nacional, la prevalencia de sobrepeso fue más alta en hombres (42.5%) que en mujeres (37.4%, 5 peso promedio mayor); en cambio, la prevalencia de obesidad fue mayor en mujeres (34.5%) que en hombres (24.2%, 10 peso promedio mayor). Al sumar las prevalencias de sobrepeso y de obesidad, 71.9% de las mujeres mayores de 20 años de edad y 66.7% de los hombres tienen prevalencias combinadas de sobrepeso u obesidad⁽⁶⁾.

La prevalencia de sobrepeso, pero especialmente la de obesidad, tendieron a incrementarse con la edad hasta los 60 años; en edades de 60, 70 y más de 80 años la tendencia de ambas condiciones disminuyó, tanto en hombres como en mujeres⁽⁶⁾. La disminución en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en las décadas más tardías de la vida puede explicarse por varias razones; la primera es el mayor riesgo de muerte en los que tienen sobrepeso y obesidad, lo que llevaría, por selección, a mayor sobrevivencia de los sujetos con IMC adecuado; la segunda es la pérdida de peso ocasionada por enfermedades crónicas y degenerativas como la diabetes tipo 2 y la enfermedad de Parkinson, entre otras, que son altamente prevalentes en adultos mayores; la tercera es la desnutrición carencial debida a menor protección social o a la depresión y el deterioro fisiológico que suele suceder durante la senectud⁽⁶⁾.

1.5.- Fisiopatología

La homeostasis energética es un proceso clave para el funcionamiento celular, mantiene la estabilidad de la cantidad de energía almacenada en forma de grasa corporal, este proceso implica una clara asociación entre el aporte de energía y el consumo de la misma y su regulación aun no es bien comprendida. La relativa constancia del almacén de energía es el resultado de la actividad coordinada de sistemas que involucran desde altos centros corticales hasta al adipocito⁽¹⁷⁾.

Esta regulación es finamente controlada a través de los efectos sobre el almacén y el gasto de energía las cuales son integradas por el sistema nervioso central y está

modulada por señales endocrinas y neurales que se producen en el tejido adiposo, el sistema endocrino, nervioso y gastrointestinal, la ruptura de este equilibrio esta asociada con procesos patológicos generalmente crónicos

Es una compleja trama de interacciones, la ingesta de comida esta regulada por factores sociales, emocionales, temporales, horario, profesionales, disponibilidad etc. También incluye atributos físicos de los alimentos como: apariencia, olor y sabor ⁽²⁾

Péptidos anorexigénicos

Proopiomelanocortina (POMC): es una molécula efectora de señales catabólicas que suprime la ingesta alimentaria. Es un precursor molecular que al ser cortado da origen a péptidos mas pequeños como la hormona estimulante de los melanocitos – alfa (α - MSH) y que ejercen sus efectos por unirse a miembros de una familia de receptores a melanocortinas MC-3 y MC-4 los cuales son expresados primariamente en cerebro. Los agonistas de receptores MC suprimen la ingesta alimentaria mientras los antagonistas sintéticos causan el efecto opuesto ⁽⁸⁾

Las melanocortinas, -Hormona estimulante de los melanocitos alfa (α -MSH) y la hormona liberadora de corticotropina (CRH)-, la hormona liberadora del tiroides (TRH), el transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART) y la interleucina-1 β son péptidos que promueven negativamente el balance de energía. La síntesis neuronal de estos péptidos aumenta en respuesta a las señales del aumento del tejido adiposo que llegan a cerebro ⁽⁸⁾

Señales aferentes que se integran en hipotálamo

Serotonina: Se encuentra en la porción caudal del tallo cerebral, esto incluye el núcleo del rafé dorsal, el cual proyecta ampliamente al cerebro. Sobre este núcleo actúan varios fármacos utilizados para el tratamiento de la obesidad, tales como dexenfluramida y sibutramina. Los agonistas del receptor de serotonina suprimen la ingesta alimentaria, mientras que los antagonistas poseen el efecto contrario. El mantenimiento de la homeostasis energética requiere de las señales serotoninérgicas intactas. Los hallazgos recientes de que la leptina aumenta el recambio de serotonina implican que al menos una parte del efecto reductor de peso

de la leptina esta mediado por serotonina, sin embargo, estudios en ratones que han perdido el receptor indica que esta vía no es la más importante para el efecto anoréxico de la leptina⁽⁸⁾

Señales periféricas que median la regulación central de la ingesta alimentaria

La insulina es una hormona pancreática la cual llega al cerebro a través de la circulación y reduce la ingesta. Tanto los niveles plasmáticos de la insulina como los de la leptina son proporcionales al contenido de grasa corporal y entran al SNC en proporción a sus niveles plasmáticos. Sus receptores son expresados en áreas cerebrales por neuronas involucradas en la regulación energética del organismo y su administración reduce la ingesta alimentaria mientras que su deficiencia produce el efecto contrario⁽⁸⁾.

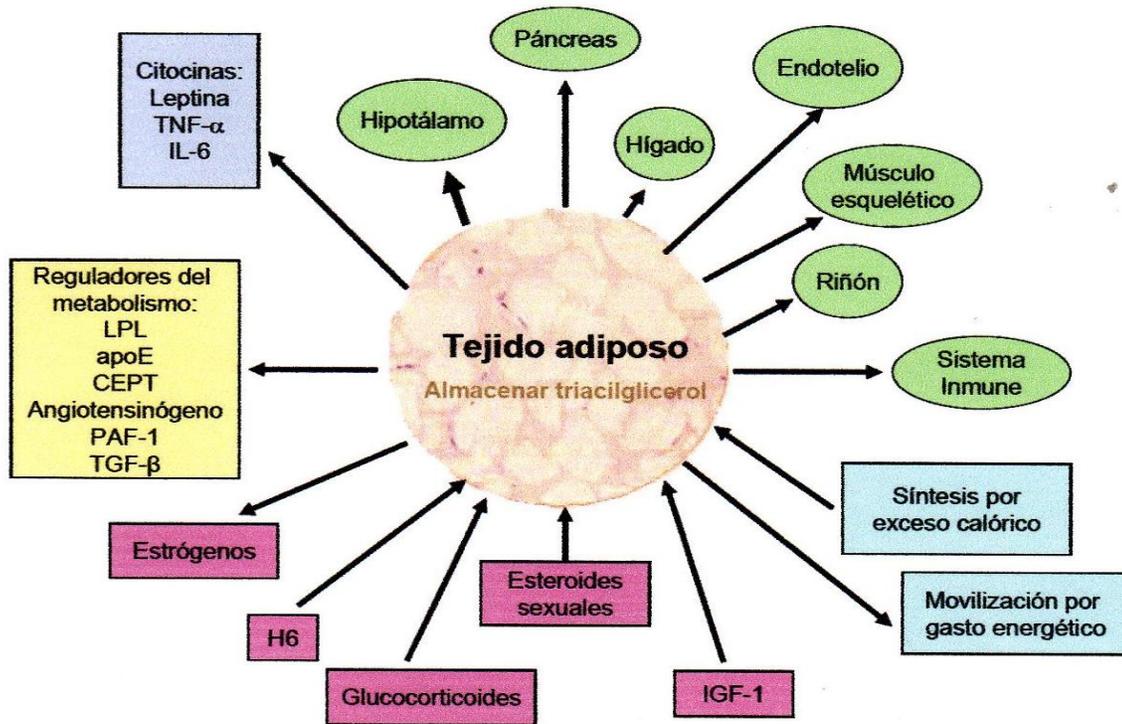
La insulina promueve el aumento de grasa y la síntesis de leptina por los adipocitos. Sin embargo, el aumento de peso no ocurre cuando existe un déficit de insulina, aun con incremento en la ingesta, el exceso de calorías contribuye a elevar los niveles de glucosa sanguínea y mucha de esta glucosa se pierde por la orina. Existen estudios en ratas diabéticas que indican que la deficiencia de leptina es la que produce la hiperfagia⁽⁸⁾

El adiposito como célula endocrina

El tejido adiposo es el gran reservorio de energía del organismo. Una de las principales funciones de los adipositos es almacenar triacilglicerol durante periodos de exceso calórico y movilizar estas reservas cuando el gasto energético excede al consumo, ellos poseen una gran cantidad de enzimas y proteínas reguladoras para llevar a cabo tanto la lipólisis como la litogénesis⁽⁸⁾

La capacidad y eficiencia para almacenar energía es un proceso altamente integrado, el cual permite que esta pueda ser liberada rápidamente para su uso en otros sitios. El adipocito secreta activamente muchos miembros de la familia de citosinas tales como leptina, factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), los cuales influyen en el almacén periférico de grasa corporal, así como también su movilización y combustión, regulando además la homeostasis energética.

Figura 1. Participación del tejido adiposo en la regulación de la ingesta alimentaria⁽⁸⁾



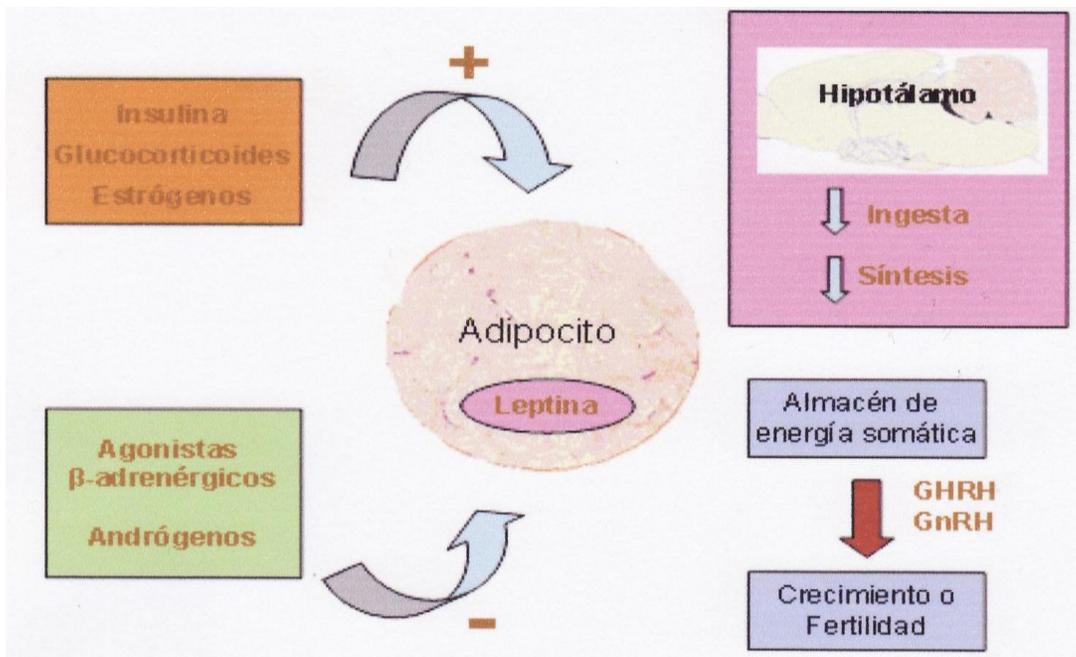
El tejido adiposo también secreta reguladores del metabolismo de lipoproteínas similares a lipasa de lipoproteína (LPL), apolipoproteína E (apoE) y la proteína que transfiere esteres de colesterol (CEPT). Además secreta angiotensinógeno, inhibidor-1 del activador del plasminogeno (PAI-1) factor tisular transformante de crecimiento beta (TGF- β). Hay evidencias recientes que indican que el óxido nítrico es producido por los adipocitos y estos estudios indican que este tiene un efecto lipolítico. El papel del factor de crecimiento insulínico I (IGF-I), glucocorticoides y esteroides sexuales, sobre la proliferación y distribución corporal del tejido adiposo recién está siendo comprendido. La formación de una red de señales permite al organismo adaptarse a cambios energéticos tales como estrés, infección y periodos cortos de exceso de consumo o gasto de energía⁽⁸⁾.

La posibilidad de llevar a cabo estas funciones es adquirida durante el desarrollo embrionario como preparación para el desarrollo postnatal. La mayor cantidad de adipocitos blancos se da después del nacimiento a partir de pre-adipocitos que aparecen tardíamente en la vida embrionaria. El adipocito es capaz de cambiar su diámetro 20 veces y su volumen varios cientos de veces, aproximadamente el 90%

del volumen son gotas de lípidos y esta involucrado en una compleja red de señales endocrinas, paracrinas y autocrinas que modulan la respuesta de muchos tejidos tales como hipotálamo, páncreas, hígado, músculo esquelético, riñón, endotelio y sistema inmune⁽⁸⁾.

Leptina: es sintetizada y secretada por el adipocito en proporción al contenido de grasa corporal, esta citocina reduce la ingesta de comida e incrementa el gasto de energía causando una reducción de la grasa corporal y una restauración del depósito de glucosa sensible a insulina.

Figura 2. Leptina en la regulación de la ingesta alimentaria⁽⁸⁾



La leptina es codificada por el gen Ob en roedores y en humanos este gen es referido como LEP e influye en múltiples sistemas neuroendocrinos a través de un receptor que activa una respuesta en cascada de JAK-STAT, y afecta la vía de síntesis de péptidos anoréxicos y orexigénicos⁽⁸⁾

La leptina media señales que proveen una unión crítica entre el almacén de energía somática, el crecimiento y la fertilidad por su efecto sobre la hormona liberadora de la hormona de crecimiento y la hormona liberadora de gonadotropinas. Las características de este sistema son consistentes con un punto de regulación lipostático para el control del peso corporal. La expresión de leptina en el tejido

adiposo es incrementada por insulina, glucocorticoides y estrógenos y es disminuida por agonistas β - adrenérgicos y posiblemente por andrógenos. La leptina contribuye a la homeostasis energética en parte por disminución del RNAm del NPY o por bloquear su acción como un estimulante del apetito. Sin embargo, existen experimentos que demuestran que también puede actuar a través de otros mecanismos independientes del NPY ⁽⁸⁾. Aunque la leptina ejerce un potente efecto antiobesidad en roedores su papel en la patogénesis y el tratamiento de la obesidad en humanos no está claro. ⁽⁸⁾.

Sin embargo, la tasa de producción de leptina por unidad de masa grasa y la eliminación de leptina de la circulación es similar en sujetos obesos y en quienes nunca han sido obesos. También se demostró que los sujetos obesos con altas concentraciones de leptina plasmática presentan resistencia a la insulina.

Las concentraciones de leptina en sujetos no obesos en el líquido cerebroespinal es el 5% de de la concentración plasmática, mientras que en sujetos obesos este porcentaje disminuye por saturación del sistema que media la transferencia de leptina desde el plasma al líquido cefalorraquídeo, aun no esta claro como la leptina atraviesa la barrera hematoencefálica. Durante la pérdida de peso, las concentraciones de leptina plasmática y la expresión de RNAm de leptina en tejido adiposo están reducidas a niveles más bajos que los predichos por los cambios de la masa corporal. Las variaciones en el contenido de grasa de dietas isocalóricas no tienen efectos sobre las concentraciones de leptina en el plasma ⁽⁸⁾.

El adiposo como fuente de citocinas: Las citocinas son proteínas solubles sintetizadas por células inmunes y no inmunes. Se ha reportado que la citocinas también desempeña un papel importante en la regulación del balance energético ya que citocinas proinflamatorias como TNF- α y Il-6 tienen efectos sobre el metabolismo de lípidos y glucosa.

La producción de IL6 (Interleucina 6) por el adiposo, como también sus concentraciones sistémicas, está positivamente correlacionada con el índice de masa corporal. Se ha reportado que un tercio de la concentración de IL6 circulante es originada por el tejido adiposo, de esta manera IL6 es un regulador autócrino y

parácrino de la función del adipocito. La grasa peritoneal produce tres veces mas IL6 que el tejido adiposo subcutáneo, el drenaje del tejido adiposo peritoneal llega directamente al hígado el impacto metabólico de la liberación de IL6 de estos depósitos grasos está asociada directamente a la secreción de triglicéridos hepáticos y su incremento puede contribuir a hipertrigliceridemia asociada con la obesidad visceral. Los niveles de IL6 están modulados por TNF- α el cual incrementa su producción así como los glucocorticoides y catecolaminas la disminuyen. ⁽⁸⁾

1.6.- Cuadro clínico

Es obvio que en la mayoría de los casos de obesidad o sobrepeso con que nos encontramos en la clínica diaria no tienen mas trascendencia que la meramente estética, y que con un mínimo de corrección dietética y la ayuda de algún fitoterápico sencillo lo podemos solucionar ⁽⁵⁾.

Pero es importante destacar que existen una serie de manifestaciones clínicas derivadas de la obesidad que justifican su tratamiento, basta recordar que la mortalidad de un obeso es 2,5 veces mayor que la de una persona con un peso normal.

Así es muy frecuente la asociación de obesidad con un amplio espectro de enfermedades, que brevemente vamos a comentar, y en las que una reducción de peso conlleva siempre una importante mejoría clínica. ⁽⁵⁾

Obesidad y enfermedades cardiovasculares:

Angina de pecho o el temido infarto de miocardio. Sobre todo, como veremos, Hipertensión arterial, hiperlipidemias ⁽⁵⁾

Obesidad y Diabetes:

Un 25% de los niños obesos presentan alteraciones de tolerancia a la glucosa. Y en un 80 % de los diabéticos, la enfermedad les aparece a partir de los 45 años de edad (diabetes del adulto) y prácticamente todos presentan algún grado de obesidad. ⁽⁵⁾

Obesidad y manifestaciones respiratorias:

Las alteraciones respiratorias derivadas de la obesidad se deben a la reducción del volumen pulmonar total, marcada reducción del volumen espiratorio, reducción de la ventilación en la porción inferior de ambos hemitorax y el acumulo de grasa en la pared torácica con reducción de su capacidad de expansión. El resultado final de estas alteraciones es la disminución de entrada de oxígeno y el aumento del carbónico, que justifican junto con el aumento del hematocrito y de la hemoglobina las manifestaciones clínicas respiratorias que acompañan al paciente obeso. Podemos resumirlas en: somnolencia diurna brusca, muchas veces relacionada con el poco reposo nocturno, fatigabilidad o disnea importante. Ronquidos, apneas durante el sueño, es decir, periodos de hasta 30 segundos sin respiración, cianosis, o coloración azulada de la piel por falta de oxígeno en la sangre, cefaleas matutinas, alteraciones psicopatológicas desde una irritabilidad fácil hasta una grave depresión reactiva..

Obesidad y aparato locomotor:

El dolor óseo y/o articular. La más común de ellas es la artrosis, que llega a manifestarse en hasta el 50% de los pacientes obesos según la edad y el grado de obesidad. Afecta fundamentalmente a extremidades inferiores (caderas y rodillas) y a la columna. Siendo una de las patologías que más condiciona la calidad de vida del paciente obeso. ⁽⁵⁾

Obesidad y alteraciones digestivas:

Fundamentalmente la obesidad está ligada a problemas con la vesícula biliar, por un lado, la bilis contiene mucha mayor proporción de colesterol, con lo que la predisposición a sufrir cálculos biliares es mucho mayor que en la persona de peso normal. Por otro lado, el acumulo de grasa en la pared abdominal condiciona enormemente el buen desarrollo de las funciones digestivas, ocasionando el típico síndrome dispéptico del obeso caracterizado por digestiones lentas, pesadas, regurgitaciones, meteorismo y aerofagia, plenitud post-prandial etc.

Obesidad en la infancia:

Se calcula que aproximadamente el 10 % de los niños y el 15 % de las niñas son obesos. El gran problema independientemente que condicionan una obesidad de adulto con la problemática que acarrea, es que aunque en apariencia los niños obesos parezcan más altos, la talla definitiva de los niños obesos no solamente no supera, sino que suele ser inferior que la de los niños de peso normal. Es muy conveniente la reducción ponderal de los niños con obesidad, ya que se ven problemas asociados que van a perturbar su normal desarrollo, ya no solamente en el terreno psicoemocional, es el clásico bombardeo con el desprecio del “gordo de la pandilla” sino que además es mayor la incidencia de problemas respiratorios y ortopédicos en estos niños ⁽⁵⁾

1.7.-Diagnostico

En la práctica clínica el diagnóstico de obesidad se realiza utilizando métodos simples y mundialmente consensuados. Todo paciente debe medirse en peso y talla, valorándolos con respecto a las tablas de la población a la que pertenezca. Se emplean, además, los siguientes índices para valorar grado y tipo de obesidad presente ⁽¹⁸⁾:

a) **I.M.C (Índice de Masa Corporal o Índice de Quetelet):** Se define como el peso en Kg. dividido por la talla en metros al cuadrado. Un aumento del mismo indica aumento en la masa grasa ⁽¹⁾ I.M.C. superiores a 25 hablan de sobrepeso y mayores a 30, de obesidad. ⁽¹⁸⁾

En pediatría se utilizan tablas para valorar I.M.C. desde los 2 hasta los 18 años ⁽¹⁸⁾

b) **Pliegues Cutáneos:** La medición de los pliegues en la región bicipital, tricipital, subescapular y suprailíaca permite medir y cuantificar la grasa del tejido subcutáneo.

c) **Índice Cintura/Cadera:** Es el cociente entre el perímetro de la cintura y el de la cadera. Define la distribución de la obesidad. Índices mayores a 0.90 en las mujeres y mayores a 1 en los varones se correlacionan con mayor riesgo cardiovascular ⁽¹⁾

En pediatría, y hasta los 10 años de edad, se usa el Peso Relativo o porcentaje de adecuación del peso real con respecto al peso teórico para la talla ⁽¹⁸⁾

d) **Impedanciometría bioeléctrica:** es una técnica no invasiva para determinar la composición corporal total. Se cuantifican los compartimentos de agua corporal total, masa magra y masa grasa.

1.8.- Tratamiento

El tratamiento en la Obesidad tiene como fin reducir el peso corporal a expensas de la masa grasa. Pérdidas de peso del 10 al 15 % del peso inicial ya son altamente beneficiosas, sobre todo si se mantienen en el tiempo, para mejorar la calidad de vida y disminuir tanto la morbilidad como la mortalidad de los pacientes obesos ⁽¹²⁾

En los adultos, el tratamiento se basa en:

Dietas: Pueden ser hipocalóricas, con un correcto aporte de macrom nutrientes (proteínas, carbohidratos y grasas) y micronutrientes (vitaminas y minerales como hierro, calcio, zinc, magnesio, etc.). Las mismas deben adecuarse a los gustos, actividades, edad y sexo de cada paciente ⁽¹⁴⁾

Ejercicio físico: debe incorporarse en forma paulatina y progresiva, comenzando por ejemplo con caminatas. No hay que olvidar de todas formas consultar con el médico si se quieren realizar actividades físicas más exigentes ⁽¹⁴⁾

Para otras medidas terapéuticas como la medicación o las cirugías, el especialista evalúa la indicación en cada paciente de acuerdo con el grado de obesidad, riesgos, enfermedades asociadas, etc. ⁽³⁾

Tratamiento farmacológico El tratamiento farmacológico debe utilizarse como apoyo del dietético y del ejercicio, pero no debe utilizarse nunca como único tratamiento. Requiere una estricta indicación y supervisión médica. Su prescripción puede considerarse en obesos con un IMC de 30 kg/m² o más, en los que haya fallado la dieta, el ejercicio y los cambios conductuales, o en aquellos con un IMC de 27 o más si se asocian factores importantes de morbilidad como diabetes, hipertensión, dislipemia, etc. a pesar de otros tratamientos⁽¹⁴⁾.

El tratamiento farmacológico de la obesidad está dirigido a 3 áreas específicas: En primer lugar se busca desarrollar fármacos que modulen la conducta alimentaria ya sea inhibiendo o antagonizando a péptidos orexígenos (apetito) o estimulando a péptidos anorexígenos (saciantes). En segundo lugar está el bloqueo de la absorción de nutrientes a través de la inhibición de enzimas digestivas específicas. Y en tercer lugar está el obtener medicamentos con efecto termogénico que ocasionarían un mayor gasto energético ⁽¹⁴⁾

Aspectos generales para el uso de fármacos en el tratamiento de la obesidad

Los fármacos para perder peso deben usarse solo en pacientes con riesgo médico por su obesidad, y no deben emplearse en adelgazamientos "cosméticos". El tratamiento farmacológico debe utilizarse como apoyo del dietético y del ejercicio, pero no debe utilizarse nunca como único tratamiento. Requiere una estricta indicación y supervisión médica. Su prescripción puede considerarse en obesos con un IMC de 30 kg/m² o más, en los que haya fallado la dieta, el ejercicio y los cambios conductuales. O en aquellos con un IMC de 27 o más si se asocian factores importantes de morbilidad como diabetes, hipertensión, dislipemia, etc. a pesar de otros tratamientos ⁽¹⁴⁾

Características ideales de los fármacos para el tratamiento de la obesidad

- Deben reducir el apetito.
- Incrementar el gasto energético en todas sus esferas (metabolismo basal, termogénesis inducida por la dieta, efecto térmico del ejercicio y termogénesis adaptativa).
- Disminuir la absorción de aquellos nutrientes con mayor poder calórico, y además, ser seguros.
- Sin efectos secundarios.
- Capaces de actuar únicamente sobre el tejido adiposo respetando el resto de los compartimentos corporales (muscular, óseo, etc.)
- Eficaces a muy largo plazo evitando el fenómeno yo-yo tras su discontinuación. ⁽¹⁴⁾

Anorexígenos Noradrenérgicos

Actúan a nivel central sobre la recaptación de neurotransmisores aumentando su biodisponibilidad y produciendo una disminución o supresión del apetito.

Se desarrollaron otros fármacos adrenérgicos que disminuyeron su acción central y su poder de adicción sin eliminarlo totalmente.

Entre ellos se incluyen la *fentermina*, *dietilpropión*, *fendimetracina*, *benzfetamina*, *fenilpropano-lamina*, *fenproporex*, *clobenzorex* y *mazindol* ⁽¹⁴⁾

Anorexígenos Serotoninérgicos

Agonistas serotoninérgicos:

Ejercen su acción sobre los receptores de serotonina, estimulando su liberación e inhibiendo su recaptación.

Entre ellos se encuentran la fenfluramina y la dexfenfluramina.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Estos fármacos no han demostrado su eficacia en el tratamiento de la obesidad a largo plazo.

La fluoxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina que interacciona débilmente con el receptor serotoninérgico. Inicialmente fue diseñado como antidepresivo. A dosis de 60 mg diarios reduce la ingesta alimenticia y el peso corporal. Su eficacia es especialmente evidente en los primeros 4-5 meses produciéndose con posterioridad un estancamiento o incluso recuperación ponderal.

Adicionalmente, el fármaco mejora la sensibilidad a la insulina en diabéticos tipo 2 ⁽¹⁴⁾

Fármacos con actividad serotoninérgica y noradrenérgica

Sibutramina

La sibutramina clorhidrato monohidrato, es una amina terciaria que actúa a través de sus metabolitos activos, actúa a nivel central sobre receptores adrenérgicos alfa1 y beta1 y serotoninérgicos, inhibiendo tanto la recaptación de serotonina como de noradrenalina y con efectos también sobre la dopamina.

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.

Ha demostrado mejorar las complicaciones asociadas a la obesidad tales como la diabetes, HTA, dislipemia e hiperuricemia, así como disminuir el índice cintura/cadera.

Junto a la disminución de peso observada en el tratamiento con sibutramina, se ha encontrado mejoras en la curva de tolerancia a la glucosa, en los niveles de ácido úrico y en el perfil lipídico del paciente, observándose una disminución de los niveles séricos de colesterol LDL, colesterol total y triglicéridos y un aumento concomitante del colesterol HDL.

La sibutramina se suministra en dosis de 10 ó 15 mg/día ⁽¹⁴⁾

Inhibidores de la absorción de nutrientes:

Orlistat

El primer medicamento autorizado en España y en Europa para la inhibición de la absorción de grasa es el orlistat o tetrahidrolipstatina.

Actúa inhibiendo las lipasas al unirse a estas en la luz intestinal e impidiendo la escisión de los triglicéridos en ácidos grasos libres y monoglicéridos.

De esta forma se impide la absorción del 30% de las grasas ingeridas, que son eliminadas con las heces.

El orlistat está indicado en pacientes con un índice de peso corporal ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m² si adicionalmente están presentes otros factores de riesgo (hipertensión, diabetes o dislipidemia)

Contraindicaciones

Pacientes con colestasis, síndrome de malabsorción crónica, hipotiroidismo.

Precaución en pacientes con historia de nefrolitiasis por oxalato de calcio con hiperoxaluria.

Mujeres durante la lactancia. Se desconoce si el fármaco se excreta en la leche ⁽¹⁴⁾

Fármacos termogénicos

Las sustancias que contienen derivados de alcaloides de la ephedra (efedrina) y cafeína son los únicos de los que se tienen datos de eficacia a partir de estudios controlados.

La *efedrina* es un agente adrenérgico con propiedades termogénicas y supresoras del apetito. En dosis altas aparecen efectos secundarios adrenérgicos por lo que se suele asociar a *cafeína* para potenciar sus efectos sin aumentar su dosis.

En la actualidad no está establecida su indicación para el tratamiento de la obesidad.

(14)

Productos dietéticos

Existen en el mercado muchos productos que propugnan ser efectivos en el tratamiento de la obesidad. Algunos han mostrado resultados que prometen pero faltan estudios sobre su eficacia y seguridad.

Entre estos productos se encuentran el *té verde*, *chitosan* y *olestra* y *la fibra*.

Olestra es un sustituto de la grasa que fue aprobado por la FDA en 1996. Está constituido por una mezcla de hexa, hepta y octaésteres formados de la reacción de la sacarosa con ácidos grasos de cadena larga. Se puede freír y el hecho de no ser digerible ni absorbible lo convierte en no calórico.

El chitosan es un biopolímero obtenido de las cutículas del caparazón de algunos crustáceos, aunque también se puede obtener de ciertas variedades de hongos. Atrae las grasas ingeridas en la dieta impidiendo que sean absorbidas por el sistema digestivo, lo que también supone un control eficaz del colesterol. Cuando el chitosán llega al estómago, que es un medio ácido, reacciona cargándose positivamente, lo que atrae a las grasas que se ingieren con las dietas que tienen carga negativa, por lo que las grasas no son absorbidas en su totalidad. Se calcula que hasta un 60% de la grasa ingerida en la dieta no es asimilada por el aparato digestivo, porque se adhiere al chitosan y se elimina por las heces ⁽¹⁵⁾.

La fibra se encuentra en forma natural en los alimentos del reino vegetal. Entre los preparados más utilizados se encuentran: goma guar, salvado de trigo y pectina, y psyllium. El retraso del vaciamiento gástrico producido por la ingesta de fibra contribuye al aumento de la sensación de saciedad, así como a la interferencia en la

absorción de glucosa y colesterol a nivel intestinal. La fibra insoluble (salvado de trigo) aumenta el bolo fecal y mejora el estreñimiento, siendo útil cuando se sigue una dieta baja en calorías. Habitualmente se recomiendan 25-30 g/día. Entre las contraindicaciones se encuentran la diverticulitis aguda, síndromes obstructivos, dolor abdominal, inflamaciones agudas o fístulas intestinales, alteraciones esofágicas o de la deglución ⁽¹⁵⁾

Fármacos en proceso de investigación

Leptina

Hormona secretada por los adipositos, cuyos niveles reflejan la cantidad de masa grasa del organismo. Se ha demostrado que disminuye el apetito y aumenta el gasto energético, a través de su acción sobre el hipotálamo, inhibiendo sustancias inductoras del apetito y activando otras anorexígenas.

Son muy escasos los estudios disponibles y se carece de datos de seguridad y eficacia a largo plazo, así como de información de otros efectos adicionales ⁽¹⁴⁾

Los análogos de colecistoquinina e inhibidores de su degradación la bromocriptina:

Agonista dopaminérgico que produce disminución del apetito por inhibición del hipotálamo lateral ⁽¹⁴⁾

La amilina y la enterostatina.

Los *beta3 adrenérgicos* son sustancias termogénicas que actúan sobre los receptores del tejido adiposo marrón.

Las hormonas también han sido estudiadas como la gonadotropina coriónica y la hormona de crecimiento, pero todavía no se tienen resultados definitivos por lo que su uso está descartado por ahora ⁽¹¹⁾

Tratamiento Quirúrgico

Es importante mencionar que la cirugía es el último recurso para los pacientes con obesidad mórbida, por lo que deberá siempre intentarse un manejo conservador con dieta ejercicio y fármacos antes de indicar el tratamiento quirúrgico. A partir de la

conferencia de consenso de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos en 1991, se definió que aquellos pacientes con índice de masa corporal (IMC) mayor a 40 Kg. /m² o bien aquellos con 35 kg. /m², y morbilidad asociada serían candidatos a cirugía bariátrica ⁽¹⁰⁾

Indicación de tratamiento quirúrgico.

IMC = 40 kg/m²

IMC= 35 kg/m² con las siguientes enfermedades comórbidas:

1. Apnea del sueño
2. Hipoventilación alveolar
3. Cardiopatía
4. DM de difícil control
5. Problemas articulares graves

Procedimientos quirúrgicos

Existen tres tipos de procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de la obesidad, los procedimientos gástricos restrictivos, en los que se crea un reservorio gástrico pequeño con un canal de salida estrecho para producir saciedad temprana y prolongada, los procedimientos malabsortivos, es decir, aquellos en los que se modifica parte del tracto digestivo con la finalidad de producir un fenómeno de absorción deficiente, y finalmente un grupo de procedimientos que combina características de los grupos previos, denominándose procedimientos mixtos ⁽¹⁰⁾

Procedimientos restrictivos

Gastroplastía vertical en banda (GVB)

En esta técnica se crea un reservorio gástrico pequeño en la parte superior del estómago sobre la curvatura menor, construyendo inicialmente una ventana gástrica con una engrapadora circular, posteriormente se excluye el resto del estómago mediante la aplicación de 4 líneas de grapas, de dicha ventana hacia el ángulo de His, o bien mediante la sección del estómago con una engrapadora lineal cortante. La sección del estómago permite eliminar la posibilidad de una dehiscencia de la línea de grapas, sin embargo aumenta el riesgo de una fístula. La salida del

reservorio hacia el resto del estómago se ve limitada por la colocación de un anillo o banda de material no absorbible, creando así un orificio de salida con un diámetro de 1 cm ⁽¹⁰⁾

)

Banda gástrica ajustable (BGA)

En este procedimiento se coloca una banda alrededor de la unión esófago-gástrica, específicamente diseñada para crear un reservorio gástrico pequeño (25 cm. aproximadamente) con una salida que puede regularse mediante la insuflación de la parte interna de la banda, permitiendo así ajustarla a las necesidades de cada paciente.

Procedimientos malabsortivos

Derivación biliopancreática (DBP)

Esta intervención combina una restricción gástrica discreta, practicando una gastrectomía subtotal que deja un reservorio gástrico de entre 200 y 400cc de capacidad. Asociado a la gastrectomía se realiza una derivación biliopancreática mediante anastomosis gastroyeyunal en Y de Roux, con un segmento largo de intestino delgado desfuncionalizado al que se denomina asa biliopancreática, y un canal intestinal común de 50 cm. El mecanismo entonces es una restricción en la cantidad de comida ingerida, y una mezcla tardía de ésta con la bilis y la secreción pancreática en los 50 cm. terminales del intestino delgado. Generalmente estos pacientes presentan de cuatro a seis evacuaciones esteatorréicas al día y pueden desarrollar deficiencias nutricionales importantes. }

La derivación biliopancreática puede realizarse con lo que se denomina un switch duodenal, que consiste en una gastrectomía parcial longitudinal, reseca la curvatura mayor del estómago, una sección duodenal y una anastomosis duodeno ileal. El duodeno y el yeyuno proximal excluidos se anastomosan a 100 cm. de la válvula ileocecal, formando así el canal común ⁽¹⁰⁾

Procedimientos mixtos

Derivación gastroyeyunal (DGY)

En este procedimiento se forma un reservorio dependiente de la curvatura menor, se secciona el estómago con una engrapadora lineal cortante. Dicho reservorio tiene

capacidad aproximada de 15 – 20 cc, y se une a una asa de yeyuno realizándose anastomosis de aproximadamente 1 cm. de diámetro. Se restituye la continuidad del intestino mediante anastomosis yeyuno-yeyunal formando una Y de Roux, La longitud del asa común puede variar, lo que permite que el procedimiento tenga o no un componente que condicione absorción intestinal deficiente. El procedimiento se considera proximal si la anastomosis yeyuno-yeyunal se realiza entre 75 y 100 cm. de la anastomosis gastroyeyunal, y distal ⁽¹⁰⁾

DGY. Esta técnica se considera en la actualidad el tratamiento de elección para los pacientes con obesidad mórbida, porque ha demostrado tener los mejores resultados tanto en pérdida de peso como en el mantenimiento de esta pérdida, con morbilidad aceptable.

La DGY ha demostrado disminución del exceso de peso de entre 65 y 80% al año y de 50 a 60% a cinco años.¹⁰ En otros estudios se ha logrado una pérdida del exceso de peso superior a 50% en 90% de los pacientes vigilados hasta por 14 años ⁽¹⁰⁾

1.9.- Medidas preventivas

El enfoque terapéutico del paciente obeso debe considerar las siguientes fases: Prevención primaria (en la que se deben identificar factores de riesgo para la población general) , prevención secundaria (para reconocer y manejar de manera oportuna y adecuada a los sujetos que presentan obesidad en sus primeros estadios y antes de que condicione morbilidad asociada), y prevención terciaria (para identificar y dar tratamiento formal, específico y temprano a las condiciones patológicas que se generan por el exceso de adiposidad) ⁽¹⁵⁾

1.10.- Pronostico

El pronóstico de la obesidad es bastante incierto. Debe mantenerse una dieta adecuada alrededor de ocho años para que el metabolismo basal de la persona se estabilice y no se recupere el peso perdido ⁽⁵⁾

Los obesos tienen una menor longevidad, existiendo una relación directa entre la intensidad de la obesidad y la mortalidad.

La obesidad, y en especial la de tipo androide o central, se acompaña a menudo de otras enfermedades:

- Enfermedades cardiovasculares.
- Hay complicaciones articulares
- Mayor número de trastornos digestivos.
- Mayor frecuencia de patología pulmonar.
- Hipertensión arterial asociada.
- Alteraciones en la piel: estrías, furunculosis, hiperqueratosis plantar, problemas de roce.
- Mayor tasa de mortalidad a mayor IMC⁽⁵⁾

2.- Marco Teórico Oriental

2.0.- Introducción

La obesidad se ha convertido en un importante problema de salud para los pacientes y los profesionales de la salud. Algunos métodos de reducción de peso, tales como la dieta y el ejercicio son a menudo difíciles de cumplir por el estilo y la calidad de vida. Otros métodos, como las píldoras o cirugía puede tener efectos secundarios graves y, a menudo no muestran beneficio a largo plazo. En un intento por encontrar terapias menos invasivas y una eficaz modalidad de tratamiento, la medicina tradicional china, especialmente la acupuntura; se ha convertido en un tema de investigación en este campo. El objetivo de este trabajo es examinar el efecto de la acupuntura en la expresión del RNAm de la leptina en adipositos en pacientes obesos ⁽¹⁹⁾

2.1.- Definición

Para la Medicina Tradicional China la obesidad es una patología de difícil manejo, ha existido en toda la historia de la humanidad pero en la actualidad su prevalencia ha aumentado de manera importante ⁽²⁰⁾

En la Medicina Tradicional China la patogenia de la obesidad se define como el exceso de ingesta de grasas, carbohidratos y proteínas alterando las funciones de

transformación, distribución y transporte del bazo y el estomago, lo que facilita la formación de grasa que se acumula en los tejidos y se transforma en los factores patógenos flema y humedad, originando obstrucción y desbordamiento de Xue-Qi, que afecta a otros órganos; este es el principal mecanismo por el cual se produce obesidad, sin embargo, existe un mecanismo secundario, donde la alteración primaria se encuentra en otro órgano y que de manera indirecta afecta la función del bazo^{(23) (24)}

2.2.- Etiología

Según la Medicina Tradicional China la obesidad se pueden encontrar principalmente en los siguientes síndromes⁽²⁵⁾

- Deficiencia de Qi de bazo que produce humedad.
- Síndrome De flema fuego en estomago
- Deficiencia de yang de riñón
- Deficiencia de yang de bazo

Deficiencia de qi de bazo

Es un síndrome o cuadro clínico, cuyos signos y síntomas manifiestan un estado de funcionalidad anormal en la energía, y que se manifiesta como agotamiento extremo. La deficiencia de Qi de bazo de acuerdo a la mtch se ha asociado también a producción de humedad y flema y a la alteración en la debida asimilación y distribución de los nutrientes y los líquidos, de ahí que se favorezca el desarrollo de obesidad. La alteración en el transporte y distribución de los líquidos por parte del bazo da origen por su acumulación a la humedad, que se manifiesta por el aumento en el volumen corporal⁽¹⁷⁾

Etiología

Consumo de alimentos fríos o crudos, comer a intervalos irregulares, comer excesivamente, dieta deficiente, estrés mental, regresar al trabajo inmediatamente después de una comida apresurada, llevar a cabo negocios a la hora de la comida, exposición prolongada a humedad, enfermedades crónicas o graves⁽¹⁷⁾.

Manifestaciones clínicas y fisiopatología

- Falta de apetito: la energía de estomago se encarga de producir la sensación de hambre y/o apetito, cuando se lesiona la energía del bazo esto, se complica también con lesión de energía de estomago.
- Distensión abdominal post-prandial: Esto es porque el deterioro de las funciones de Transformación y distribución del Bazo no podrá realizar el procesamiento de los alimentos, se estancaran dando distensión, además la falta de nutrición al músculo hace que pierda tono y se tornen flácidos.
- Sensación de pesadez en la cintura, debilidad de las extremidades: El Bazo transporta la energía alimenticia a todo el cuerpo, de ahí que se experimente cansancio y lasitud, el cual es más marcado en las extremidades por que el bazo es el maestro de las extremidades, además por la gran cantidad de músculo que existe en estas y que debe nutrirlo.
- Evacuaciones pastosas o diarreicas: Es debido a que se deterioran las funciones de Transformación y distribución del Bazo, se produce humedad y falta de astringencia, que se traduce en la clínica como evacuaciones disminuidas en consistencia.

Si la deficiencia ya originó Humedad además se presenta lo siguiente:

- Nauseas: es causada por la obstrucción de la humedad en el epigastrio que imposibilita que la energía del estómago pueda descender.
- Sensación de opresión en tórax y en epigastrio: si el Qi del bazo está deficiente por un periodo largo de tiempo, la imposibilidad para transformar los líquidos dará lugar a humedad, lo cual obstruye el tórax y el epigastrio, resultando en una sensación de opresión.
- Pesadez generalizada: la humedad es pesada y es difícil de deshacerse de ella, se acumula en los músculos causando una sensación de pesadez (que puede ser de la cabeza o las extremidades).
- Pulso hundido, débil, lento resbaladizo: El pulso agotado refleja deficiencia de energía. Se enlentece por falta del impulso que da la energía.
- Lengua pálida, obesa y con impresiones dentarías: en la lengua, una deficiencia crónica de la energía del Bazo, se manifiesta frecuentemente con

tumefacción a los lados debido a que el qi hua por parte del bazo, no se realiza adecuadamente y esto coincide con estancamiento de líquido, lo que en la lengua se aprecia como edema⁽¹⁷⁾.

Principio de tratamiento

Revitalizar bazo, incrementar energía

Síndrome de flema fuego en el estómago

Es un síndrome el cual puede estar relacionado con la deficiencia de yin u originado por exceso de alimentos calientes e irritantes.

Etiología

Consumo excesivo de alimentos calientes e irritantes, alcohol, grasas, frituras, deficiencia de yin, calor en el hígado.

Manifestaciones clínicas y fisiopatología

- Sensación de ardor y dolor intenso en epigastrio: el calor en extremo se puede transformar en fuego, el que inflama y estanca la energía, consume el yin agravando las manifestaciones yang.
- Sangrado de tubo digestivo: el fuego puede romper los vasos, en este caso la mucosa intestinal o gástrica, lo que se expresa con sangrado.
- Sed intensa con deseo de beber líquidos fríos: en un intento por parte de cuerpo para enfriar y/o apagar en fuego, con el agua fría y en grandes cantidades.
- Apetito voraz y persistente: debido a que el calor de exceso o deficiencia siempre tiende a aumentar el hambre hasta hacerla del tipo canina porque el proceso digestivo esta acelerado por el exceso de yang.
- Inflamación, dolor y sangrado de encías: debido a que la boca es la ventana del elemento tierra, el calor la inflama y la destruye rompiendo los vasos.
- Regurgitación ácida: por inversión de la dinámica de la energía debido a que existe mucho yang el cual asciende con los líquidos yang que se encuentran en el estomago.

- Constipación intestinal crónica: por la lesión a líquidos yin lo cual reseca las mucosas y no acompañan a los sólidos por el consumo excesivo a nivel del calentador medio.
- Náuseas y vómito postprandial: la náusea es causada por la obstrucción de la flema en el epigastrio que imposibilita a la energía del estómago para descender.
- Halitosis: expresa el calor y fuego que tiene el estómago el cual evapora y asciende.
- Opresión epigástrica persistente: por la imposibilidad para transformar los líquidos dará lugar a humedad-flema, lo cual obstruye el tórax y el epigastrio, resultando una sensación de opresión.
- Trastornos mentales: debido a la flema y fuego que ascienden y se transmiten al corazón.
- Insomnio: el calor existente logra transmitirse al almacén de la sangre, originando que esta se caliente, lo que provoca que el shen se intranquilece por ser su palacio, y así provocar insomnio.
- Lengua roja con saburra amarilla y seca, pegajosa: saburra amarilla gruesa y pegajosa es debido a la intensa lesión de yin por el calor y a la severa deshidratación que sufre la humedad, lo que provoca flema.
- Pulso repleto, acelerado y resbaladizo: es debido a que el fuego calienta a la sangre la impulsa mas rápido con mas fuerza y la acelera, además consume los líquidos y los condensa originando flema y humedad⁽¹⁷⁾.

Principio de tratamiento

Aclarar el calor de estómago, estimular la función de descenso, eliminar y transformar la flema.

Deficiencia del yang de riñón

Síndrome en el cual se pierde el yang y predomina el frío en el paciente.

Etiología

Enfermedades crónicas, actividad sexual excesiva, exposición prolongada al frío, edad avanzada, deficiencia de bazo con frío, humedad crónica.

El yang de riñón es el origen de todos los órganos, al estar este deficiente, se presenta también deficiencia en el bazo. Por otra parte el yang de riñón es importante para la función Qi-Hua de transformación de los líquidos por el riñón, de esta forma por dos vías se produce humedad y flema⁽¹⁷⁾.

Manifestaciones clínicas

- Lumbago con sensación de frío interno, espalda fría, palidez, rodillas frías, aversión al frío: es debido a la falta de yang en la cual se manifiesta el yin principalmente en zonas relacionadas con el riñón
- Adolorimiento y debilidad de piernas y rodillas: es debido a la falta de calor vital que origina un enlentecimiento en la circulación y a su vez falta de nutrición adecuada.
- Impotencia, eyaculación precoz, infertilidad, frigidez: es debido a que la deficiencia de yang no estimula las funciones renales siendo la vida sexual un de las más importantes.
- Fatiga general, apatía, falta de voluntad: es debido a que las manifestaciones de frío por la deficiencia de yang no permiten que el organismo en su totalidad tenga un funcionamiento eficiente.
- Orina clara abundante: es debido a que el frío ficticio origina una vasoconstricción por lo que elimina más líquido, además que ante la falta de yang se hace deficiente la función Qi Hua de la vejiga.
- Orina escasa clara: Puede presentarse cuando la deficiencia de yang no controla al yin se desborda y produce edema.
- Hiporexia, heces pastosas: es debido a que la deficiencia de yang de riñón puede repercutir en el bazo enfriándolo.
- Lengua pálida húmeda: es debido a que existe un predominio de yin frío por falta de calor vital.
- Saburra escasa blanca: es debido a la deficiencia que es crónica y evita se forme saburra.
- Pulso débil, profundo, agotado, lento: es por la deficiencia de yang, que no permite la actividad, función, movimiento, fuerza⁽¹⁷⁾.

Principio de tratamiento

Tonificar y calentar al Riñón

Fortalecer el fuego del Mingmen

Síndrome de deficiencia de yang de bazo.

Es un síndrome o cuadro clínico cuyos signos y síntomas manifiestan un estado de funcionalidad anormal en el que origina un frío importante. Este síndrome es el mismo que la deficiencia en la energía de Bazo, con la adición de síntomas de frío, tales como escalofríos y extremidades frías; estos son debido a la insuficiencia del yang del bazo para calentar el cuerpo⁽¹⁷⁾.

Etiología:

Es exactamente la misma que para deficiencia de energía de bazo, la única diferencia es que en este síndrome es más probable que haya sido causado por exposición a frío y humedad ambiental.

Manifestaciones clínicas y fisiopatología:

- Falta de apetito: Cuando hay frío de exceso o de deficiencia en el elemento tierra, el estomago que se encarga de promover el apetito, no hay transformación ni distribución y se acumula el alimento.
- Distensión abdominal post-prandial: Si el yang del bazo está deficiente por un periodo largo de tiempo, se estanca el alimento, no fluye originando distensión, además de la falta de nutrición a los músculos hace que pierdan su tono.
- Cansancio crónico: El Bazo transporta la energía alimenticia a todo el cuerpo, cuando existe frío por deficiencia, esta energía no se moviliza ni nutre a su tejido, de ahí que se experimente cansancio y lasitud.
- Debilidad de las 4 extremidades: El Bazo es responsable de transportar la energía de los alimentos hacia las cuatro extremidades, cuando el yang del bazo está deficiente, las extremidades se privarán de su nutrición y se sentirán débiles.

- Evacuaciones diarreicas en forma crónica: La función qi hua del bazo, requiere una suficiencia de la energía yang qi, cuándo esto no es así, la astringencia no es la adecuada y se presenta exceso de humedad la cual se evidencia en las características de las evacuaciones.
- Edema: es debido al deterioro de las funciones de la función de transformación y distribución de los líquidos del Bazo, el cual permite se retengan.
- Escalofríos, extremidades frías, con aversión al frío: El bazo al ser el maestro de las cuatro extremidades tiene la función de participar en la eutermia de las cuatro extremidades y del todo el cuerpo, cuando esto falla se presenta el escalofrió o frío.
- Pulso débil, tardío, hundido: es debido a que el frío por deficiencia produce enlentecimiento y se profundiza.
- Lengua muy pálida, lubricada y obesa, con marcas dentarías: La lengua es pálida por la deficiencia de yang y húmeda debido al deterioro en la función del Bazo de transpone de los líquidos, que conduce a la acumulación de los mismos.⁽¹⁷⁾.

Principio de tratamiento:

Calentar y tonificar el yang del bazo.

2.3 Tratamiento

Es importante entender desde el punto de vista de la Medicina Tradicional China la obesidad para establecer un tratamiento eficaz.

Se pueden utilizar varios recursos terapéuticos de la Medicina Tradicional China, dentro de los cuales se encuentra la aguja filiforme, de diferentes calibres y tamaños, la moxibustión, auriculoterapia, herbolaria, etc.,

El principio de tratamiento

Tonificar el qi de bazo

Eliminar flema y humedad

Tonificar la substancia vital de riñón

Disminuir ansiedad

Tratamiento

Sanyinjiao (B6) A 3 cun por arriba del maleolo interno en el borde posterior de la tibia, en la línea que une al maleolo interno con el punto yinlingquan.

Función: Favorece y protege al bazo, y estomago. Ayuda a la digestión, y comunica el paso del canal, armoniza energía y sangre.

Zusanli (E36) A 3 cun por debajo de dubi, cuando esta flexionado el pie, estando acostado el paciente se toma como referencia la prominencia tibial anterior, un cun por debajo y un cun lateral.

Función: Tonifica la energía del bazo, y estomago, regula la función intestinal y dispersa la oclusión de alimentos y energía, regula la sangre y energía, drena canales y colaterales.

Qihai (RM6) En la línea media anterior a 1.5 cun por debajo del ombligo.

Función: Hace ascender el yang, tonifica la energía, nutre y tonifica la energía vital del riñón,

Zhongwang (RM12) En la línea media anterior a 4 cun por arriba del ombligo.

Función: Fortalece el bazo y elimina la humedad del canal del bazo y desciende la energía invertida.

Tianshu (E 25) A la altura del ombligo, a 2 cun lateral de Ren Mai

Función. Regula el calentador central, fortalece el bazo y estomago, regula los canales y la energía, desciende los alimentos del estomago

3.0.- Justificación

La obesidad es una enfermedad que ha cobrado gran interés por su alta incidencia y aumento alarmante a nivel mundial.

México es el segundo país a nivel mundial con mayor cantidad de personas obesas En México, la ENSANUT 2006 reportó que la prevalencia de la obesidad en todos los grupos de edades ha aumentado de manera alarmante. Hoy en día es considerada

un grave problema de salud pública, ya que en nuestro país el 15% de la población la padece y más de la mitad de la población tiene sobrepeso.

Olivier Boss y col. En el 2000 identificaron RNAm y su expresión en el tejido adiposo es inversamente relacionado con la adiposidad y la independencia local vinculada a los niveles plasmáticos de leptina, y su expresión no es completamente regulado por la ingesta de alimentos, la insulina, o los ácidos grasos.

Valentina Paracchini, y col., 2005 en Milan Italia, se describió en American Journal of epidemiology que en una gran cantidad de individuos la obesidad es asociada a polimorfismos de leptina

La acupuntura es un método potencialmente útil para controlar el peso, pero su investigación se ha visto limitada por estudios de corta duración falta de controles, placebos o estandarización de tratamientos.

En la actualidad se han realizado múltiples estudios acerca de la Leptina en pacientes obesos. Se ha utilizado equipo de alta tecnología y grandes laboratorios y para su estudio se ha requerido de material muy costoso como el nitrógeno líquido.

En este estudio se ha pretendido optimizar costos utilizando sustancias de transporte y conservación de las muestras mucho mas económico

Además de que se propone una practica milenaria como lo es la acupuntura para la modificación de la expresión de un gen que hasta la fecha se encuentra en estudio por lo contemporáneo de su descubrimiento y por la falta de estudios de acupuntura aplicados a la medicina molecular.

4.0.- Planteamiento Del Problema

¿El tratamiento acupuntural asociado a una dieta de 1500 calorías podrá modificar la transcripción del gen de leptina en pacientes obesos?

5.0.- Hipótesis

De trabajo

La Acupuntura corporal asociada a una dieta de 1500 calorías es útil para modificar la expresión del RNAm de la leptina en pacientes obesos.

Nula

La acupuntura corporal asociada a una dieta de 1500 calorías no es efectiva en la modificación del RNAm de la leptina en pacientes obesos.

6.0.- Objetivos

General

Evaluar el tratamiento acupuntural asociado a una dieta, en la modificación de la expresión del RNAm de la Leptina en pacientes obesos.

Particulares

Evaluar el efecto del tratamiento acupuntural asociado a dieta en el control del peso corporal.

Determinar el efecto del tratamiento acupuntural asociado a dieta en la expresión del RNAm de la leptina.

Correlacionar los resultados con la modificación del IMC de los pacientes obesos

7.0.- Recursos

Materiales

1 Bascula con estadimetro.

2 Mesas de acupuntura

1 Torundas alcoholadas

Agujas de 3 cun

Agujas de 1.5 cun

Tachuelas corporales grano de trigo de 10mm

Xylocaina con epinefrina

Gasas

Isodine

Guantes de latex esteriles

Trizol

Oligonucleótidos

Superscript II
Espectrofotómetro
Centrifuga
Termoblock
Agarrosa 2%
Tubos de ependorf
Jeringas de insulina
Micropore
Tijeras
Refrigerador
Congelador a menos 20°
Hojas de bisturi
Pinzas de disección estériles
Anticongelantes
Hielera
Formato de Historia Clínica
Formato de consentimiento informado
Computadora

Recursos Humanos

Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de obesidad
Residente de acupuntura
Especialista en acupuntura (Directora de tesis)
Doctora en ciencias (Directora de tesis)

Recursos financieros

Laboratorio de biomedicina molecular
Estudiante de Acupuntura Humana

8.0.- Variables

INDEPENDIENTE

Aplicación de aguja de 3 cun.

Acupuntura corporal: Tianshu (E 25) Sanyinjiao (B6), Zusanli (E36), Qihai (RM6) y Zhongwang (RM12)

DEPENDIENTE

Valor de IMC

Niveles del RNAm de la Leptina.

9.0.- Criterios

De Inclusión

Pacientes de género masculino y femenino

Con diagnóstico de obesidad

De 18 hasta 60 años

Que acepten el tratamiento por voluntad propia y firmen la carta de consentimiento informado.

Que no tengan enfermedades crónico-degenerativas agregadas.

De Exclusión

Pacientes embarazadas

Que estén en otro tratamiento para obesidad

Que no acudan a 2 sesiones continuas

Que no acepten el tratamiento

De Eliminación

Pacientes que tomen medicamentos para control de peso

Que no realicen la dieta indicada.

Que se embaracen durante el tratamiento

Que decidan voluntariamente abandonar el proyecto.

10.0 Diseño De La Investigación

El estudio es un ensayo Clínico, en Estrategia, Aleatorio, Prospectivo, Analítico, Longitudinal y Cuantitativo

11.0.- Estrategia experimental

Se realizó el estudio en la clínica de la escuela de medicina y homeopatía. Se elaboró una HC, y el que aceptó se le pidió firmar la carta de consentimiento informado. Se calculó el IMC del paciente al inicio del estudio y al final. Se seleccionaron los pacientes con IMC mayor a 30 y que cumplieron los criterios de inclusión. Los sujetos obesos de ambos géneros entre 18 a 60 años de edad, con IMC mayor a 30, se dividieron en tres grupos de manera aleatoria.

El grupo 1: se aplicó tratamiento acupuntural con aguja larga de 1.5 cun en Zusanli (E 36) en dirección del canal en tonificación, Sanyinjiao (B 6) en dirección del canal en tonificación, con agujas de 3 cun Zhongwang (RM 12) dirección perpendicular en tonificación, Qihai (RM 6) dirección perpendicular en tonificación y Tianshu (E 25) bilateral perpendicular en tonificación, se dio una sesión por semana de 20 minutos durante 10 semanas.

El grupo 2: se aplicó tratamiento acupuntural con tachuela corporal subdérmica 10 mm y se dejó permanente por 6 días en Zusanli (E 36), Sanyinjiao (B 6), Tianshu (E 25), Zhongwang (RM 12), Qihai (RM 6) y se aplicaron durante 10 semanas.

El grupo 3. se aplicó tratamiento en no puntos 1 cm lateral a los puntos Zusanli (E 36), Sanyinjiao (B 6), Tianshu (E 25), Zhongwang (RM 12), Qihai (RM 6). Con aguja de 1.5 cun se dejaron durante 20 minutos sin ninguna manipulación y se aplicaron 10 sesiones una por semana.

En cada sesión se obtuvo: el peso del paciente y se anotó en el expediente, así como en la bitácora diaria. Se sometieron los pacientes a dieta de 1500 calorías desde el inicio y durante todo el tratamiento. Se citaron a los pacientes de los tres grupos una vez por semana hasta completar 10 sesiones.

Se realizó biopsia excisional con hoja de bisturí y pinza de disección en zona periumbilical con anestesia local (2% xylocaina con epinefrina). al inicio y al final del estudio.

El tejido adiposo de la biopsia fue inmediatamente almacenado en TRIzol, en tubos de ependorf y se almacenaron a -20 C hasta su análisis.

Extracción de RNA con TRIzol® (INVITROGEN).

El TRIzol es una solución monofásica de fenol e isotiocianato de guanidina que nos permite homogenizar los tejidos o romper las células sin dañar la integridad del RNA. La adición de cloroformo seguida de una centrifugación nos crea dos fases: una orgánica y otra acuosa en donde se encuentra el RNA. Después de recuperar la fase acuosa, el RNA es precipitado mediante la adición de alcohol isopropílico. El protocolo de extracción utilizado es el que señala el fabricante del reactivo TRIzol®. Después de precipitarse, se lava con etanol absoluto al 80% y después de centrifugación la pastilla se seca y se resuspende en agua estéril previamente tratada con dietilpirocarbonato (DEPC). La integridad del RNA se verifica mediante electroforesis en gel de agarosa al 1.5% para observar las bandas de 8, 18 y 28S (unidades Svedberg) del RNA ribosomal. Se realiza en forma paralela la cuantificación espectrofotométrica a 260nm.

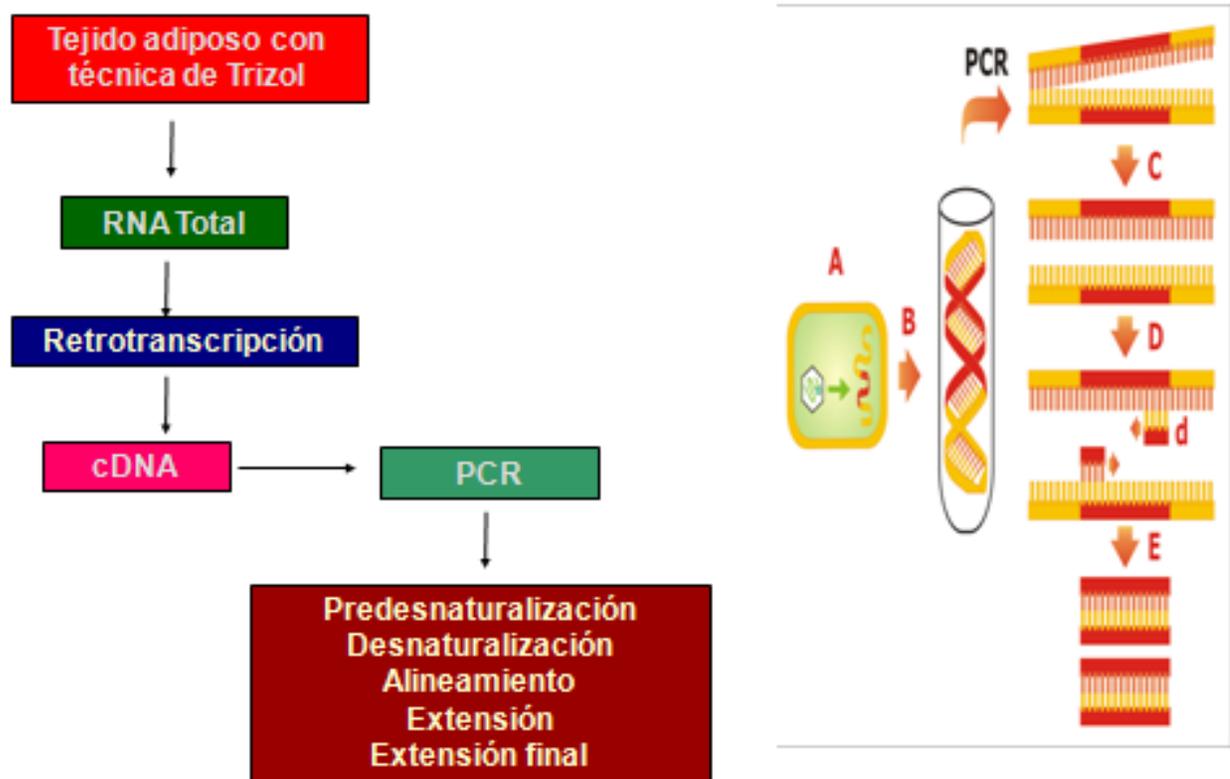
Retrotranscripción.

A partir del RNA obtenido se sintetiza la cadena complementaria de DNA (síntesis de primera cadena o cDNA). El paso de sintetizar una molécula de DNA a partir de una de RNA se conoce como retrotranscripción, siendo la enzima que hace este pasó una transcriptasa reversa. En este trabajo se utilizó la transcriptasa reversa SuperScript™ II RT (INVITROGEN) y el protocolo de síntesis de la primera cadena de DNA (cDNA) utilizado es el que recomienda el fabricante de la transcriptasa reversa. El RNA total se mezcla previamente con secuencias cortas de timina (oligo dT), posteriormente se incubaba a 70°C para separar las cadenas y posteriormente se realiza la reacción de retrotranscripción a 42°C durante 1 hora en presencia de buffer de reacción (Tris-HCl pH 8.3 50mM; KCl 75mM; MgCl₂ 3mM), ditioneitol (DTT 0.1M), mezcla de oligonucleótidos e inhibidor de ribonucleasas. La reacción se detiene incubando las muestras a 70°C durante 15 minutos. Posteriormente, el cDNA se cuantifica espectrofotométricamente a 260nm.

Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

La técnica de PCR nos permite amplificar un segmento de DNA utilizando una DNA Polimerasa e iniciadores, oligonucleótidos que hibridan con su secuencia complementaria en el DNA o cDNA del gen que se desea amplificar. El PCR utilizado en este proyecto se divide en 5 pasos: predesnaturalización (el DNA se separa en cadenas sencillas), desnaturalización (se sigue separando el DNA), alineamiento (se hibridan los iniciadores), extensión (se amplifica la cadena complementaria), extensión final (en donde se sigue amplificando el DNA), como lo muestra la figura 3. La amplificación obtenida a partir de cDNA nos permite visualizar la expresión del gen o genes de interés analizando los productos de PCR mediante electroforesis en geles de agarosa teñidos con bromuro de etidio. Esta técnica nos permite realizar un análisis semicuantitativo de la expresión de diferentes genes.

Figura 3: Reacción en cadena de la polimerasa PCR



12.0.- RESULTADOS

12.1. Efecto del tratamiento acupuntural asociado a dieta sobre el IMC

De acuerdo á los criterios de inclusión, exclusión y eliminación presentados en la sección de Materiales y métodos, seleccionamos 30 pacientes, de los cuales 25 fueron mujeres y 5 hombres. El promedio general de los 30 pacientes en edad fue de 41 años, con 43 años promedio en mujeres y 32 años promedio en hombres. Asimismo, el promedio del IMC fue 34.7 en mujeres y 37.2 en hombres. Por lo que el 56.66 % equivalente a 17 pacientes tenían obesidad de grado I, el 30% representado por 9 pacientes tenían obesidad de grado II y 4 pacientes que corresponden al 13.33 % presentaron obesidad de grado III.

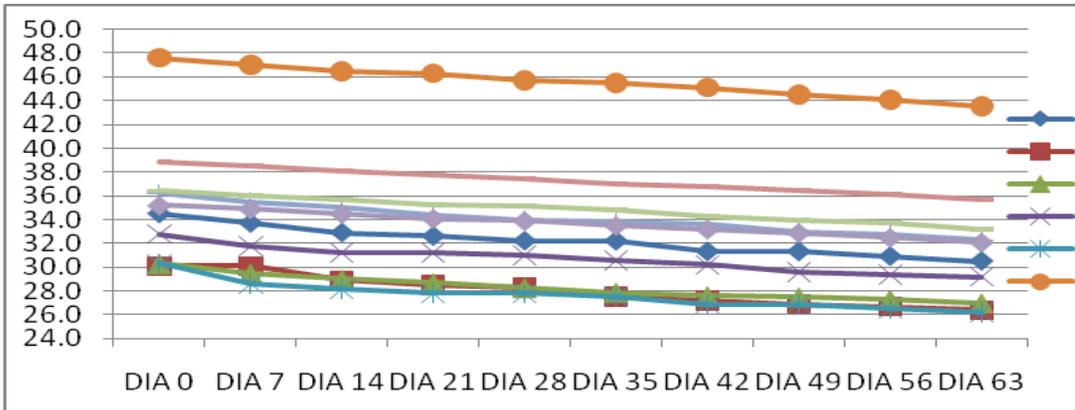
Los pacientes del estudio fueron divididos al azar en tres grupos: el grupo problema conformado por 10 mujeres y 0 hombres, con un IMC promedio de 35.23; el grupo Tachuelas conformado por 8 mujeres y 2 hombres, con un IMC promedio de 34.07; el grupo No punto conformado por 7 mujeres y 3 hombres, con un IMC promedio de 36.19.

El efecto del tratamiento acupuntural asociado a dieta sobre el IMC. Se evaluó en cada sesión durante 10 sesiones en cada paciente. Los resultados se presentan en las figuras 4,5 y 6 de los diferentes grupos.

GRUPO PROBLEMA

Se conformo por un 33.33% del total de 30 pacientes, al cual se le aplico tratamiento acupuntural más dieta de 1500 K/cal con aguja larga de 3 cun en los puntos ya señalados y cuyo resultado se muestra en la gráfica 4.

En la figura 4 podemos observar un descenso homogéneo del IMC en todo el grupo de pacientes de manera regular, teniendo una media promedio al inicio de 35.23 y una media promedio al final de 31.6, es decir una reducción de 3.63 en el grupo. El análisis estadístico con la prueba T pareada nos indica que hubo un cambio significativo de IMC en el grupo problema con una $p > 0.05$.



GRUPO TACHUELAS

Se conformo por un 33.33% del total de 30 pacientes, al cual se le aplico tratamiento con tachuelas subdermicas de 10 mm más dieta de 1500 K/cal y el resultado se muestra en la gráfica 5

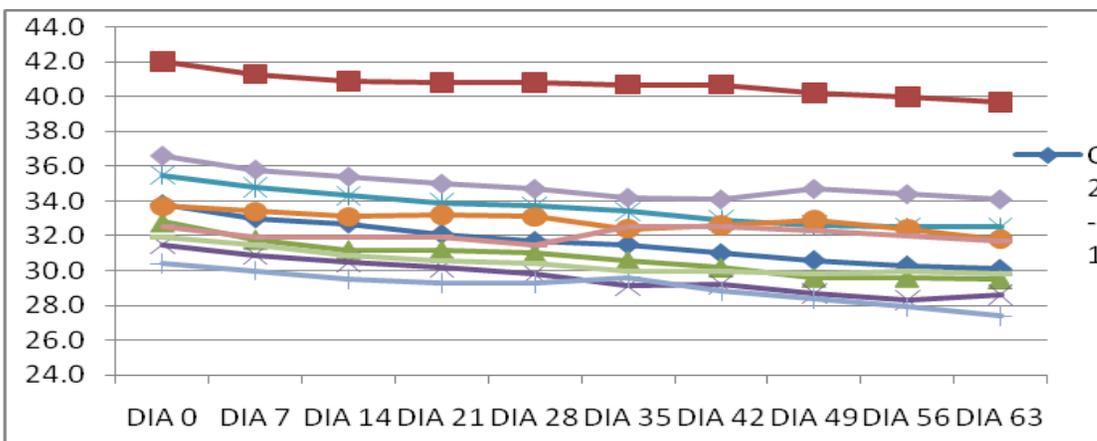


Figura 5: Grupo tachuelas

En la figura 5 de la misma manera, observamos un descenso, menos homogéneo, en todos los pacientes del grupo, teniendo una media de IMC al inicio de 34.07 y una media promedio al final de 31.52, es decir una reducción de 2.55 en el grupo. El

análisis estadístico con la prueba T pareada nos indica que hubo un cambio significativo de IMC en el grupo problema con una $p > 0.05$.

GRUPO NO PUNTOS

Se conformo por un 33.33% del total de 30 pacientes, al cual se le aplico acupuntura en puntos no específicos, sin ninguna estimulación mas dieta de 1500 K/cal y el resultado se muestra en la gráfica 6

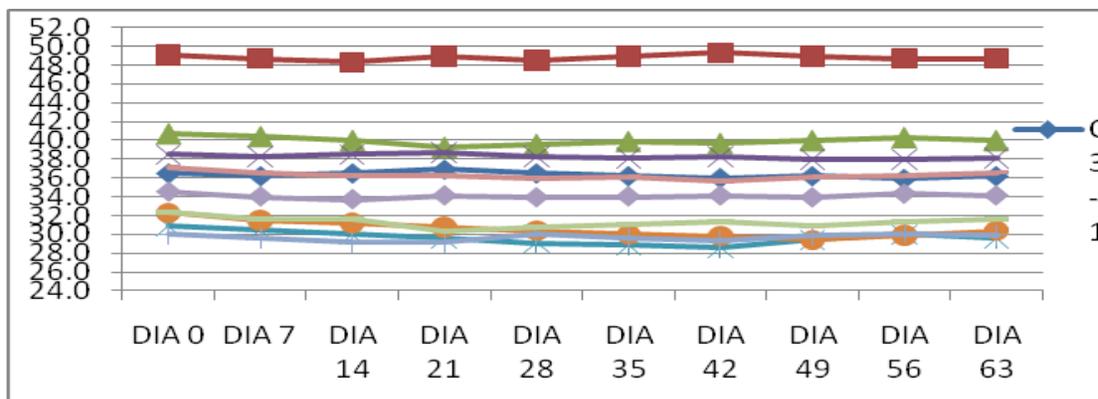
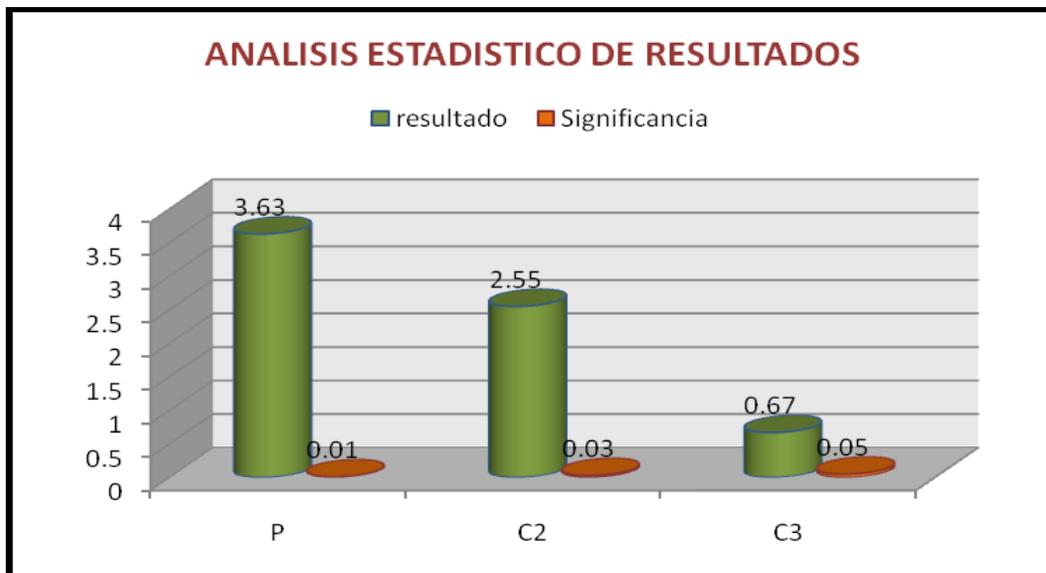


Figura 6: Grupo de no puntos

En la figura 6 el grupo de no punto, se observa que el IMC casi no se modifica en todos los pacientes del grupo, el cual inicia con un IMC promedio de 36.19 y termina con un IMC promedio de 35.52, es decir una reducción de 0.67 en el grupo. El análisis estadístico con la prueba T pareada nos indica que no hubo un cambio significativo de IMC en el grupo problema con una $p > 0.05$

Figura 7: Analisis estadístico de resultados



En la figura 7 observamos, que por medio de la T pareada se observa un cambio significativo en el IMC con una $p < 0.05$ en los 3 grupos, sin embargo en el grupo problema el descenso del IMC fue mayor dándonos como resultado una $p = < 0.01$, en el grupo de tachuelas el descenso de IMC fue menos homogéneo con respecto al grupo problema, teniendo como resultado estadístico una $p < 0.03$ y en el grupo de no puntos casi no tubo modificación del IMC reportándonos una $p < 0.05$, por lo que concluimos que la acupuntura corporal más dieta y la aplicación de tachuelas subdérmicas es más eficaz que la aplicación de acupuntura en no puntos más dieta y el cambio significativo en el grupo de no puntos se debió a la prescripción de una dieta baja en calorías y no así a la aplicación de acupuntura en puntos no específicos.

12.2 Efecto del tratamiento acupuntural asociado a dieta en la expresión del RNAm de leptina.

A todos los pacientes, se les tomo una biopsia de tejido adiposo antes y después del tratamiento, para extraer el RNA con el método de Trizol, sintetizar el cDNA y analizar la expresión del RNAm del gen de leptina en respuesta al tratamiento.

Primero; se realizó la estandarización de los ensayos de RT-PCR para verificar la calidad del RNAm obtenido de biopsias de tejido adiposo control, mediante la amplificación de un fragmento del transcrito del gen de β 2-microglobulina. Como se observa en la figura 7, se obtuvo el amplificado esperado de 100 pb correspondiendo a un fragmento del transcrito del gen de β 2-microglobulina, lo que confirma que fue posible obtener un RNAm de buena calidad a partir de las muestras de tejido adiposo.

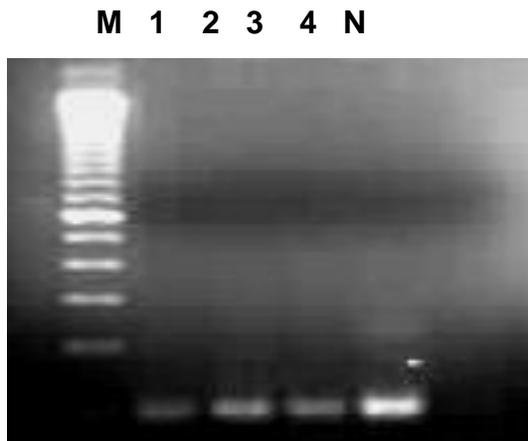
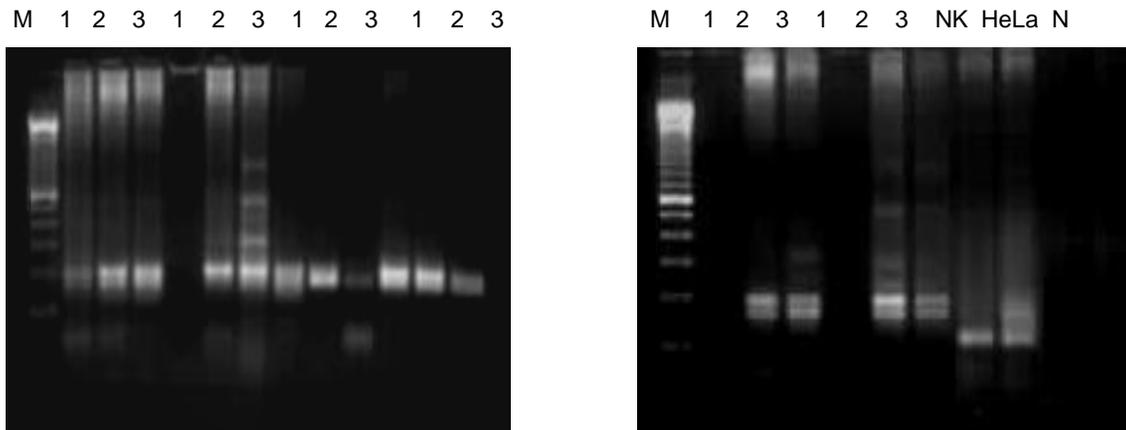


Figura 7: Amplificación de un fragmento del transcrito del gen de β 2-microglobulina. Después se realizó la estandarización de las condiciones apropiadas para la RT-PCR para amplificar un fragmento del gen de Leptina con oligonucleótidos específicos a partir del RNAm obtenido de biopsias de tejido adiposo control. Las condiciones de la PCR fueron las siguientes: 94°C / 3 min, 40 ciclos de 94°C / 1min, 55°C- 60°C / 1:30 min, 72°C / 1min, y finalmente 72°C / 10min. Las condiciones óptimas para la amplificación del fragmento de 200 pb del gen de leptina fueron en presencia de $MgCl_2 = 3.7mM$ y 58.2°C como se puede ver en la figura 8 y 9



Figuras 8 y 9: Estandarización de las condiciones de RT-PCR para un fragmento del gen de leptina.

Finalmente, se decidió utilizar estas condiciones óptimas de PCR para amplificar un fragmento del transcrito del gen de β 2-microglobulina y leptina a partir del cDNA generado a partir del RNA extraído de las biopsias de los pacientes. Se eligieron las muestras inicial y final de un paciente del grupo problema, las muestras inicial y final de un paciente del grupo Tachuela, y la muestra inicial y final de un paciente del grupo de no puntos y se analizaron las muestras obtenidas por RT-PCR. En la figura 10, podemos observar los amplificados de 100 pb de los transcritos de β 2-microglobulina y 200 pb de gen de leptina, respectivamente. En este gel, se puede observar que no hay cambios en la intensidad de las bandas correspondiendo a leptina, probablemente porque estamos en la meseta de la reacción de PCR. Por lo que se tienen que repetir el ensayo con un número menor de ciclos de PCR para poder ver si hay cambios en los niveles de transcritos del gen de leptina.

β 2 microglobulina

2 3 4 7 11 14

Leptina

2 3 4 7 11 14

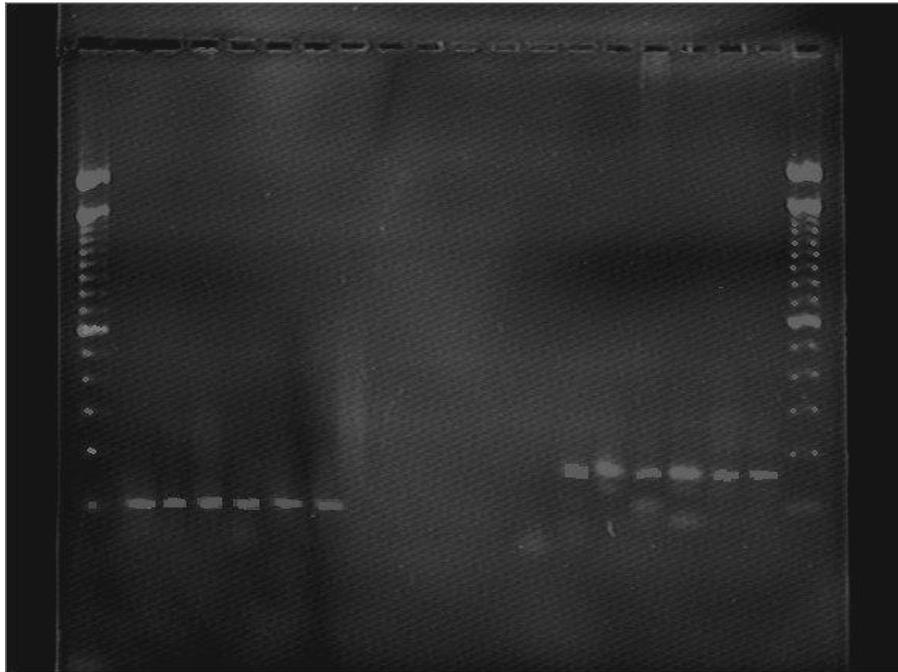


Figura 10: Amplificación de un fragmento del transcrito del gen de β 2-microglobulina y Leptina

13. Conclusiones

La estimulación de los puntos de acupuntura corporal con aguja larga de 3 cun y con tachuelas subdermicas, asociada a dieta fue eficiente para inducir una reducción significativa del IMC en los pacientes obesos.

La estimulación de no puntos de acupuntura asociada a dieta no es efectiva para inducir una reducción significativa del IMC en los pacientes obesos.

La estimulación de la dieta influyo en la reducción del IMC en los tres grupos.

Fue posible obtener RNA de calidad a partir de la muestra de tejido adiposo para evaluar la expresión del gen control (β 2- microglobulina) en cuatro muestras y determinar las condiciones propicias para la RT-PCR.

Fue posible obtener RNAm de calidad a partir de la muestra de tejido adiposo para evaluar la expresión del gen en estudio (Leptina) en tres muestras y determinar las condiciones propicias para la RT-PCR.

Fue posible repetir la RT-PCR de tejido adiposo para evaluar la expresión del gen control y el gen en estudio en por pacientes de los tres grupos.

El tratamiento acupuntural con aguja larga de 3 cun, es un tratamiento eficaz como auxiliar en el control de peso en pacientes obesos.

14. Sugerencias

Realizar el estudio en grupos de mujeres u hombres por separado con diagnóstico de obesidad para eliminar las variaciones ligadas al género y edad.

Utilizar solamente el grupo no punto como control, para evitar variables en tipo de aguja, punción, y profundidad.

Utilizar grupos de pacientes delgados, para observar la expresión del gen en estudio en pacientes clínicamente sanos.

Lograr aislar para futuros estudios solo adipocitos para la extracción de RNAm y no hacerlo directamente de tejido adiposo, para poder tener muestras más uniformes.

Lograr para futuros estudios analizar la expresión de otros genes asociados a la obesidad para aclarar por completo la fisiología de la ingesta alimentaria.

15.0.- Referencias

1. Stephen J. McPhee, Vishwanath R. Lingappa, William F. Ganong, Jack D. Lange (2001) Fisiología Medica, Una introducción a la medicina clínica, Manual Moderno, tercera edición
2. C.P Anthony, G.A Thibodeau (2003), Anatomía y fisiología, McGraw Hill Interamericana, décima edición
3. Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson.(2002), Principios de medicina interna, Harrison, McGraw Hill Interamericana, 15ª. Edición
4. Nota descriptiva N°311, (Septiembre de 2006), Organización Mundial de la salud, Obesidad y sobrepeso

5. Florángel Urrusuno Carvajal, Dra. Martha Bravo Rosell, Dra. Giselle Alonso Crespo, Dra. Regla Lidia Vázquez Abreu, (03/08//2008), Endocrinología y Nutrición.
6. Extracto de Resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 en referencia a sobrepeso y obesidad de la población mexicana.
7. Pedro César Cantú Martínez y David Moreno García, (Octubre-Diciembre 2007), Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública, Facultad de Salud Pública y Nutrición, Universidad Autónoma de Nuevo León (Monterrey, N.L., México) Volumen 8 No. 4 Dra. Lidia Esther Rodríguez Scull 1(2003), Obesidad: fisiología, etiopatogenia y fisiopatología, Hospital Docente "Calixto García", Rev Cubana Endocrinología;14(2):
9. Josefina fausto guerra, rosa maría valdez lópez, maría guadalupe, aldrete rodríguez y maría del carmen lópez zermeño, (Agosto 2006), Antecedentes históricos sociales de la obesidad en México, investigación en salud 92 Vol. VIII • Número 2
10. Juan Pablo-Pantoja (2004), Tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida, Gac Méd Méx Vol. 140, Suplemento No. 2, 2004
11. Dr. Javier Caballero Rendon , (2006), Revista Paceña de medicina familiar. Médico Familiar Pol. 9 de Abril CNS, Rev Paceña Med Fam.
12. Dra Raquel Costa (2002), La obesidad y sus comorbilidades, Cuatrocasas G. Nutr. Obes , Braginsky J. Actualización en Obesidad y Diabetes 2001
13. Sergio Hernández-Jiménez* , (2004), Departamento de Endocrinología y metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Gac Méd Méx Vol.140, Suplemento No. 2, 2004
14. Mónica Díaz, (2005), Artículo de revisión, Presente y futuro del tratamiento farmacológico de la obesidad, revista Argentina de Cardilogia, Vol 73 N° 2 / Marzo-Abril 2005
- 15 Dr. Raúl Calzada León a nombre de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica. Conclusiones de la Reunión Nacional de Consenso sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad en niños y adolescentes. Bol Med Hosp Infant Mex 2002;59:517-524
- 16 Samuel Canizales-Quinteros (2008) Aspectos genéticos de la obesidad humana Artículo de revisión, revista de Endocrinología y Nutrición Vol. 16, No. 1

- 17 Tesina Modificación del Índice de Masa Corporal en pacientes con obesidad Grado II con acupuntura y alimentación Vs no puntos y alimentación
Ramiro Leonel Leal Cavazós 2005
- 18 Gloria Janeth García Bueros (2005) Tesina de auriculoterapia en el tratamiento de la obesidad
- 19 Abram C. Kurubilla, MD (2001) Acupuncture and Obesity, Medical Acupuncture, A. Journal For Physicians By Physicians Vol. 14 #2
20. Simón E del Barrio, (2002)A.S. Leptina y Obesidad, Anales Sis San Navarra, 25 (supl.1): 53-64
- 22 Kay Keng Khoo, MD (January 2006) Acupuncture treatment for obesity, A Randomized Controller Trial, Medical Acupuncture, A. Journal For Physicians By Physicians Vol 17 #2
- 23 Giovanni Maciocia (2007) Fundamentos de la Medicina China 2 edicion española Caiscais Portugal.
- 24 Zhang Jun, Zhen Jing (2005) Fundamentos de Acupuntura y Moxibustión de China, Edit Instituto Latinoamericano de Medicina Oriental..
25. Eric Marié (2004) Compendio de Medicina China 6 edición EDAF Plus Vitae
26. Subramanian Ranganathan,* Margherita Maffei,† and Philip A. Kern1,*(1998) Adipose tissue ob mRNA expression in humans:discordance with plasma leptin and relationship with adipose TNF a expression Department of Medicine,* Division of Endocrinology, University of Arkansas for Medical Sciences Journal of Lipid Research Volume 39, 1998
27. Vanessa Van Harmelen, Signy Reynisdottir, Per Eriksson, Anders Thörne, Johan Hoffstedt, Fredrik Lönnqvist, and Peter Arner (1998) Leptin Secretion From Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue in Women Diabetes, Vol. 47
- 28 G Boden, x Chen, M Mozzoli, I Ryan (2008) Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects . effect of fasting on serum leptin in normal human subjects Division of Endocrinology/Diabetes/Metabolism and the General Clinical Research Center Temple University School of Medicine, Philadelphia