



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**Estudio genotóxico del suplemento  
alimenticio Capslim® en un ensayo agudo  
en ratones CD1**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

P R E S E N T A

**MARÍA GUADALUPE GARCÍA BENÍTEZ**

ASESORA:

M. en C. MARITERE DOMINGUEZ ROJAS

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX. 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

U. N. A. M.  
RESULTADO DE EXÁMENES  
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO  
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Estudio genotóxico del suplemento alimenticio Capsilm® en un ensayo agudo en ratones CD1.

Que presenta la pasante: María Guadalupe García Benítez

Con número de cuenta: 300149046 para obtener el Título de la carrera: Química Farmacéutico Biológica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de Abril de 2015.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

|               | NOMBRE                           | FIRMA |
|---------------|----------------------------------|-------|
| PRESIDENTE    | M.E. Fernando Flores Benítez     |       |
| VOCAL         | Q.F.B. Rosalba Bonilla Sánchez   |       |
| SECRETARIO    | M.en C. Maritene Domínguez Rojas |       |
| 1er. SUPLENTE | Q.F.B. René Damián Santos        |       |
| 2do. SUPLENTE | Q.F.B. Sara Hernández Matilde    |       |

NOTA: los cívicos suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

HM/mn/gn\*

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Citogenética L521 de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 en el año 2010, bajo la dirección de la M. en C. Maritere Domínguez Rojas.

## AGRADECIMIENTOS

***Un libro hermoso es una victoria ganada en todos los campos de batalla del pensamiento humano. (Honoré de Balzac).***

A Dios por estar en todo momento a mi lado presentándose en las personas que más he querido y me han apoyado.

A mi familia que me apoyó en mis estudios y me sostuvo cuando creí caer.

A todas las personas que han cruzado mi camino o he cruzado el suyo y me han dejado grandes enseñanzas.

A Fernando Vidal así como a mis otros tantos profesores y compañeros de la ENP 3 que me ayudaron a decidir mi camino.

A todos aquéllos profesores y compañeros de la FES Cuautitlán Campo 1 con los que compartí conocimientos y vivencias

A la Profesora Andrea Becerril que me enseñó cosas de la carrera y aún más importante, cosas de la vida.

A las Profesoras Sandra Díaz Barriga Arceo y Rosalba Bonilla Sánchez por confiar en mí y apoyarme en todo momento.

A la Profesora Maritere Domínguez Rojas por creer en mi proyecto y ayudarme a sacarlo adelante.

A Lucero que me apoyó en ocasiones con las tomas de muestra.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por abrirme sus puertas.

## DEDICATORIAS

Este trabajo jamás habría visto la luz sin el constante apoyo de una persona muy especial en mi vida, me vio reír y llorar, me ayudó a levantarme cuando me caía, me dio consejos y las palabras que tenía que escuchar más no las que yo quería, me ha guiado toda la vida, me dio valores y principios que me han regido siempre; pero sobre todo, me dio la vida y su amor incondicional. **Gracias Doña Mercedes Benítez González, mil gracias MAMÁ.**

También dedico este trabajo a Alan, Sergio, Milagros, Léliz, José y Marcos; mis hermanos que me han guiado siempre y de una u otra forma me han enseñado cómo se debe vivir y dejar vivir; a mi padre Leopoldo y mi cuñada Erika por su apoyo. A Zoé que es un angelito que me hace muy feliz.

A tantas personas que confiaron en mí y me vieron como amiga.

A todas las personas cuyo nombre el tiempo ha borrado de mi mente pero que al aparecer en mi vida y en ocasiones al desaparecer de ella, me han dejado experiencias, vivencias y conocimientos que me han forjado como la mujer que soy. Gracias.

A Enrique Eduardo Méndez Cortés que apareció en el momento menos esperado en mi vida y me ha dado dos presentes hermosos, su amor y un angelito que es nuestro hijo; además me ha apoyado para que concluya este proyecto, gracias.

**A Santiago que me da fuerza y valor para lograr todos mis objetivos. Te amo mi hijo hermoso, es un honor y un orgullo ser tu madre.**

## ÍNDICE

|   |     |
|---|-----|
| Índice de figuras.....                          | vi  |
| Índice de tablas.....                           | vii |
| Resumen.....                                    | 1   |
| Capítulo I. Marco Teórico                       |     |
| 1. Obesidad                                     |     |
| 1.1 Epidemiología.....                          | 2   |
| 1.2 Definición y clasificación.....             | 5   |
| 1.3 Tratamiento.....                            | 15  |
| 2. Suplementos alimenticios                     |     |
| 2.1 Historia y evolución.....                   | 22  |
| 2.2 Uso en la actualidad.....                   | 23  |
| 2.3 Regulaciones y normas.....                  | 24  |
| 3. La técnica de micronúcleos                   |     |
| 3.1 Fundamentos de la técnica.....              | 26  |
| 3.2 Tipos de ensayo.....                        | 30  |
| Capítulo II. Justificación.....                 | 31  |
| Capítulo III. Hipótesis.....                    | 32  |
| Capítulo IV. Objetivos.....                     | 32  |
| Capítulo V. Diagrama de flujo experimental..... | 33  |
| Capítulo VI. Materiales y métodos.....          | 36  |
| Capítulo VII. Resultados.....                   | 40  |
| Capítulo VIII. Discusión.....                   | 46  |
| Capítulo IX. Conclusiones.....                  | 54  |
| Capítulo X. Literatura citada.....              | 55  |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1.</b> Prevalencia de obesidad a nivel mundial.....  | 3  |
| <b>Figura 2.</b> Proceso de farmacovigilancia por parte de la COFEPRIS.....  | 25 |
| <b>Figura 3.</b> Proceso de eritropoyesis <i>in vivo</i> .....   | 29 |
| <b>Figura 4.</b> (x)EPC en el estudio de Capslim® para los lotes de animales obesos con dieta normal.....                  | 40 |
| <b>Figura 5.</b> (x)EPC en el estudio de Capslim® para los lotes de animales obesos con dieta hipercalórica.....           | 41 |
| <b>Figura 6.</b> (x)EPC en el estudio de Capslim® para los lotes de animales sanos con dieta normal.....                   | 42 |
| <b>Figura 7.</b> (x)EPC/1000EPC en el estudio de Capslim® para los lotes de animales obesos con dieta normal.....          | 43 |
| <b>Figura 8.</b> (x)EPCMN/1000EPC en el estudio de Capslim® para los lotes de animales obesos con dieta hipercalórica..... | 44 |
| <b>Figura 9.</b> (x)EPCMN/1000EPC en el estudio de Capslim® para los lotes de animales sanos con dieta normal.....         | 44 |
| <b>Figura 10.</b> Frotis sanguíneos de ratón (Tinción con Giemsa) vista a 100x...  | 45 |

## ÍNDICE DE TABLAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabla 1.</b> Distribución porcentual de la población de 20 años y más de edad, según grupos de edad, sexo e índice de masa corporal.....                             | 4  |
| <b>Tabla 2.</b> Clasificación de obesidad según IMC.....  | 6  |
| <b>Tabla 3.</b> Clasificación etiológica de la obesidad.....  | 7  |
| <b>Tabla 4.</b> Grupos fenotípicos de acumulación de grasa.....   | 8  |
| <b>Tabla 5.</b> Principales polipéptidos y proteínas que parecen participar en la regulación del apetito por ingesta de alimento.....                                   | 9  |
| <b>Tabla 6.</b> Genes asociados con obesidad.....   | 14 |
| <b>Tabla 7.</b> Esquemas dietoterapéuticos.....   | 16 |
| <b>Tabla 8.</b> Factores que influyen en manejo dietoterapéutico.....   | 16 |
| <b>Tabla 9.</b> Descripción de técnicas de manejo conductual de obesidad.....   | 17 |
| <b>Tabla 10.</b> Clasificación de fármacos para el tratamiento de la obesidad.....  | 19 |
| <b>Tabla 11.</b> Generación de sobrepeso considerable con dieta hipercalórica.....  | 37 |
| <b>Tabla 12.</b> Distribución de los lotes.....   | 38 |
| <b>Tabla 13.</b> Promedios ( $\bar{x}$ ) de EPC $\pm$ error estándar medio (e.e) obtenidos a diferentes tiempos para los lotes de animales obesos con dieta normal..... | 40 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabla 14.</b> Promedios (x) de EPC $\pm$ error estándar medio (e.e) obtenidos a diferentes tiempos para los lotes de animales obesos con dieta hipercalórica.....           | 41 |
| <b>Tabla 15.</b> Promedios (x) de EPC $\pm$ error estándar medio (e.e) obtenidos a diferentes tiempos para los lotes de animales sanos con dieta normal.....                   | 42 |
| <b>Tabla 16.</b> Promedios (x) de EPCMN/1000EPC $\pm$ error estándar medio (e.e) obtenidos a diferentes tiempos para los lotes de animales obesos con dieta normal.....        | 43 |
| <b>Tabla 17.</b> Promedios (x) de EPCMN/1000EPC $\pm$ error estándar medio (e.e) obtenidos a diferentes tiempos para los lotes de animales obesos con dieta hipercalórica..... | 43 |
| <b>Tabla 18.</b> Promedios (x) de EPCMN/1000EPC $\pm$ error estándar medio (e.e) obtenidos a diferentes tiempos para los lotes de animales sanos con dieta normal.....         | 44 |

## RESUMEN

La obesidad es un problema mundial que afecta primordialmente a países desarrollados donde las poblaciones presentan un desequilibrio entre la cantidad de calorías consumidas y las utilizadas, así mismo se considera que el genotipo e incluso el comportamiento son factores que juegan un papel importante en el desarrollo de esta enfermedad. Los sujetos que padecen esta enfermedad pocas veces acuden con un profesional de la salud quien puede realizar el diagnóstico integral además de sugerir un tratamiento que incluya ejercicio físico, dieta balanceada y medicación en caso de ser requerida; aunque las empresas farmacéuticas reconocidas han logrado avances en la producción de fármacos empleados en el tratamiento principalmente de la obesidad exógena, debido a que tales medicamentos no se expenden libremente al público y sus precios son elevados quienes padecen obesidad optan por emplear suplementos alimenticios que prometen disminuir el peso y grasa abdominal del consumidor en semanas y sin riesgos, no obstante, dichos productos no dejan en claro su mecanismo de acción, son bastante agresivos y son regulados por la Secretaría de Salud convirtiéndolos en graves riesgos para la salud pública.

Debido a lo anterior en este trabajo de investigación se decidió evaluar, mediante un ensayo *in vivo* en ratones hembra CD1 empleando la técnica de micronúcleos; la genotoxicidad y citotoxicidad del suplemento alimenticio Capslim®, empleado como adelgazante y que ha sido señalado por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) como riesgoso para la salud por supuestamente contener *Thevetia peruviana* conocida por las reacciones adversas que ocasiona.

En base a los resultados obtenidos del experimento puede concluirse que el suplemento alimenticio Capslim® no genera citotoxicidad ni genotoxicidad al administrarlo vía oral en dosis única de 0.37mg/Kg a ratones hembra cepa CD1; sin embargo sería conveniente que se llevaran a cabo nuevos estudios empleando múltiples dosis y evaluando mediante un ensayo crónico para poder realmente descartar los posibles efectos tóxicos de este producto.

## I. MARCO TEÓRICO

### 1. OBESIDAD

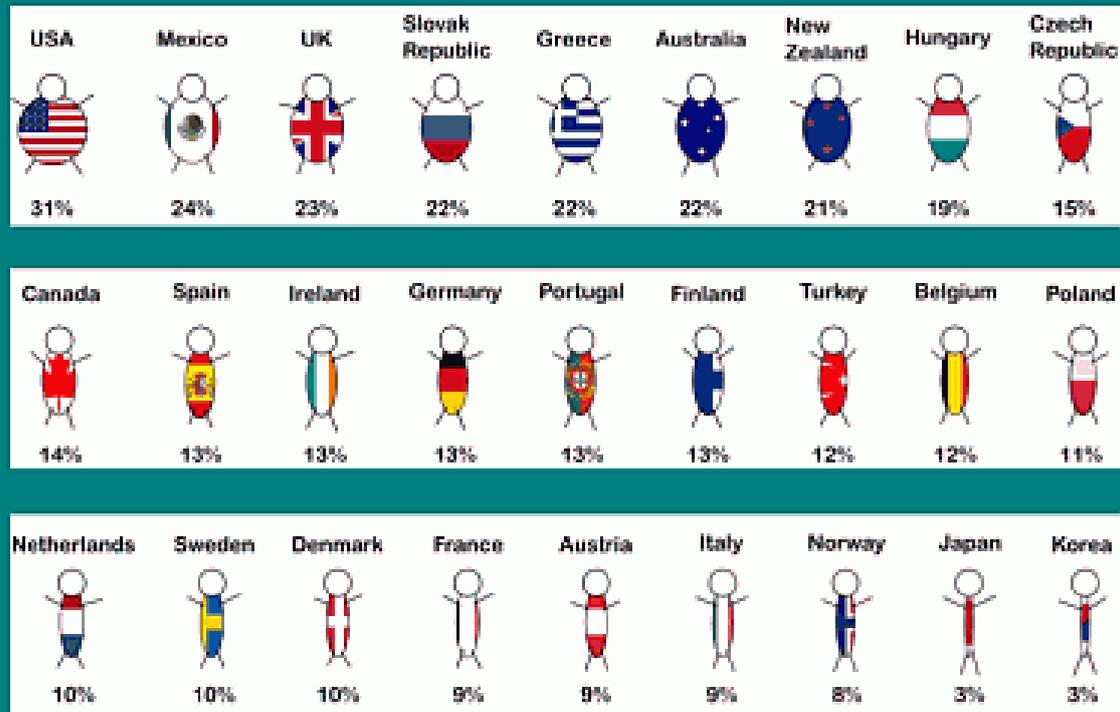
Actualmente la obesidad es considerada una pandemia; diariamente en los medios de comunicación hacen referencia a ella mientras que los gobiernos se encargan de crear leyes y regulaciones para tratar de atenuarlo. En las charlas rutinarias la obesidad se ha vuelto un punto que se toca obligatoriamente y sobre todo en nuestro país México pues a nivel mundial ocupa el primer lugar en obesidad infantil por ello este tema se ha vuelto incluso controversial ya que hay quienes insisten que la obesidad en niños es indicativa de salud y que disminuirá en la etapa de adolescencia razón por la cual se retrasa el tratamiento a los infantes obesos lo que posteriormente les acarreará complicaciones incluso fatales.

#### 1.1 Epidemiología

La obesidad se presenta como un serio problema epidemiológico constituyéndose como uno de los mayores desafíos del siglo XXI. (Ver Tabla 1). Un aspecto bastante importante en el análisis del comportamiento epidemiológico de la obesidad es la llamada transición nutricia que se refiere al proceso de cambios en los patrones alimentarios y los estilos de vida, íntimamente ligado con la globalización. (Vargas y colaboradores, 2002).

La prevalencia de la obesidad en el mundo (Ver Fig.1), ha aumentado de forma alarmante según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud la cual reportó que en 2005, 400 millones de adultos mayores de 15 años padecían obesidad; la estimación para el 2015 es de más de 700 millones de adultos con obesidad.

# Obesidad Global



**FIGURA 1. Prevalencia de obesidad a nivel mundial** (www.mejorestilodevida.net, 2010)

Hasta el año 2003 se consideraba que habían aproximadamente 11.4 millones de adultos en México con obesidad, mostrando una prevalencia 50% mayor en las mujeres principalmente entre los 40 y 59 años de edad; no obstante un porcentaje significativo de los casos de menores de 29 años de edad tenían obesidad (14.4%) resaltando que en los últimos 10 años la cifra de infantes obesos con edades entre los 6 y 15 años se ha triplicado.

Estos datos fueron revelados en la Encuesta Nacional de Salud 2000 realizada por el Instituto Nacional de Salud Pública de la Secretaría de Salud (véase tabla 1). (Olaiz y colaboradores, 2003).

**Tabla 1. Distribución porcentual de la población de 20 años y más de edad, según grupos de edad, sexo e índice de masa corporal**

| Grupo de edad y sexo | Peso bajo<br>(< 18.5)<br>% | Peso normal<br>(18.5 a 24.9)<br>% | Sobrepeso<br>(25 a 29.9)<br>% | Obesidad<br>(≥ 30)<br>% |
|----------------------|----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 20 a 29 años         |                            |                                   |                               |                         |
| Hombres              | 2.8                        | 50.8                              | 34.6                          | 11.8                    |
| Mujeres              | 3.2                        | 47.9                              | 32.1                          | 16.7                    |
| Total                | 3.0                        | 49.3                              | 33.3                          | 14.4                    |
| 30 a 39 años         |                            |                                   |                               |                         |
| Hombres              | 1.3                        | 33.3                              | 44.4                          | 20.9                    |
| Mujeres              | 1.2                        | 30.7                              | 38.4                          | 29.6                    |
| Total                | 1.3                        | 32.0                              | 41.2                          | 25.5                    |
| 40 a 49 años         |                            |                                   |                               |                         |
| Hombres              | 0.5                        | 29.0                              | 46.7                          | 23.9                    |
| Mujeres              | 0.5                        | 20.7                              | 39.0                          | 39.9                    |
| Total                | 0.5                        | 24.6                              | 42.6                          | 32.3                    |
| 50 a 59 años         |                            |                                   |                               |                         |
| Hombres              | 1.0                        | 29.9                              | 43.5                          | 25.5                    |
| Mujeres              | 1.0                        | 19.4                              | 39.1                          | 40.6                    |
| Total                | 1.0                        | 24.5                              | 41.2                          | 33.3                    |
| 60 a 69 años         |                            |                                   |                               |                         |
| Hombres              | 1.7                        | 31.8                              | 42.8                          | 23.7                    |
| Mujeres              | 1.2                        | 25.5                              | 37.2                          | 36.1                    |
| Total                | 1.4                        | 28.5                              | 39.9                          | 30.3                    |
| 70 a 79 años         |                            |                                   |                               |                         |
| Hombres              | 2.7                        | 41.1                              | 40.7                          | 15.4                    |
| Mujeres              | 3.3                        | 32.6                              | 36.7                          | 27.5                    |
| Total                | 3.0                        | 36.7                              | 38.6                          | 21.8                    |
| 80 años y más        |                            |                                   |                               |                         |
| Hombres              | 4.2                        | 52.5                              | 33.0                          | 10.3                    |
| Mujeres              | 3.9                        | 44.9                              | 34.2                          | 17.0                    |
| Total                | 4.1                        | 48.3                              | 33.6                          | 14.0                    |
| No especificado      |                            |                                   |                               |                         |
| Hombres              | 0.0                        | 0.0                               | 100.0                         | 0.0                     |
| Mujeres              | 0.0                        | 48.1                              | 16.5                          | 35.4                    |
| Total                | 0.0                        | 46.5                              | 19.2                          | 34.3                    |
| Hombres frecuencia*  | 401.3                      | 8 803.8                           | 9 304.9                       | 4 236.4                 |
| Hombres total        | 1.8                        | 38.7                              | 40.9                          | 18.6                    |
| Mujeres frecuencia*  | 480.7                      | 8 655.3                           | 9 224.7                       | 7 184.2                 |
| Mujeres total        | 1.9                        | 33.9                              | 36.1                          | 28.1                    |
| Frecuencia*          | 882.0                      | 17 459.1                          | 18 529.7                      | 11 420.7                |
| Total                | 1.8                        | 36.2                              | 38.4                          | 23.7                    |

Fuente: SSA-INSP. Encuesta Nacional de Salud. Cuestionario de adultos. México, 2000

Nota: no se toma en cuenta el 6.5% de individuos que no cuentan con medición de peso y/o talla

\*Frecuencia en miles

## **1.2 Definición y clasificación**

De acuerdo con la Fundación Mexicana para la salud, A. C., la obesidad se define como una entidad patológica crónica recidivante, que se caracteriza por una proporción excesiva de grasa corporal y se relaciona con importantes riesgos para la salud y cuya importancia radica en su elevada prevalencia y en ser por sí misma una alteración metabólica crónica condicionante de otros trastornos metabólicos entre los cuales se encuentra la resistencia a la insulina, intolerancia a los carbohidratos, diabetes mellitus, dislipidemias, aterosclerosis, cardiopatía isquémica e hipertensión arterial; además de enfermedad vascular cerebral, algunas neoplasias y una mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas, aunado a lo anterior, el paciente obeso presenta problemas psicosociales asociados a su condición. (Vargas y colaboradores, 2002).

La obesidad es un problema complejo debido a su carácter multifactorial y su asociación con enfermedades crónicas degenerativas, razones por las cuales es imperativo llevar a cabo acciones a nivel nacional para disminuir su incidencia así como lograr que deje de asociarse con un desarrollo saludable, específicamente cuando se presenta en niños. (Nájera y colaboradores, 2007).

La presencia o existencia de obesidad se establece clínicamente mediante medidas antropométricas indirectas como peso, estatura, circunferencias corporales y grosor de los pliegues cutáneos; las correspondencias que se constituyen entre éstos permiten dar una idea de la condición de una persona siendo el valor más empleado y significativo el Índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet, que es la relación del peso corporal en kilogramos dividido entre la estatura en metros al cuadrado. (Hauner y colaboradores, 2008)

Diversos estudios han revelado que al aumentar el IMC incrementa la morbilidad arriba de puntos de corte delimitados tomando esto en cuenta en México para diagnosticar obesidad éste índice debe ser  $IMC \geq 30$  en base al cual la obesidad puede clasificarse en dos tipos, obesidad primaria  $IMC = 30 - 39,9$  y obesidad mórbida  $IMC \geq 40$  nombrada así porque su presencia es capaz de desencadenar e influir sobre otras enfermedades, ambos tipos comienzan con sobrepeso aunque pueden ser producidos por mecanismos diferentes e influidos por factores diversos. (Kilikarsian y colaboradores, 2006)

En la obesidad se conocen diferentes clasificaciones puesto que pueden emplearse distintos parámetros entre los cuales se encuentran: tipo exógeno o endógeno, en base al IMC, por su etiología, etc. (Ver Tablas 2 y 3).

**TABLA 2. Clasificación de obesidad según IMC** (www.mejorestilodevida.net, 2010)

| Clasificación      | IMC (kg/m <sup>2</sup> )       |                                |
|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                    | Valores principales            | Valores adicionales            |
| <b>Infrapeso</b>   | <b>&lt;18.50</b>               | <b>&lt;18.50</b>               |
| Delgadez severa    | <16.00                         | <16.00                         |
| Delgadez moderada  | 16.00 - 16.99                  | 16.00 - 16.99                  |
| Delgadez aceptable | 17.00 - 18.49                  | 17.00 - 18.49                  |
| <b>Normal</b>      | <b>18.50 - 24.99</b>           | <b>18.50 - 22.99</b>           |
|                    |                                | <b>23.00 - 24.99</b>           |
| <b>Sobrepeso</b>   | <b><math>\geq 25.00</math></b> | <b><math>\geq 25.00</math></b> |
| Preobeso           | 25.00 - 29.99                  | 25.00 - 27.49                  |
|                    |                                | 27.50 - 29.99                  |
| <b>Obeso</b>       | <b><math>\geq 30.00</math></b> | <b><math>\geq 30.00</math></b> |
| Obeso tipo I       | 30.00 - 34.99                  | 30.00 - 32.49                  |
|                    |                                | 32.50 - 34.99                  |
| Obeso tipo II      | 35.00 - 39.99                  | 35.00 - 37.49                  |
|                    |                                | 37.50 - 39.99                  |
| Obeso tipo III     | $\geq 40.00$                   | $\geq 40.00$                   |

**Tabla 3. Clasificación etiológica de la obesidad** (www.apuntesmedicos.net, 2002)

|  |
|--|
| Alimentaria (incremento de la ingesta calórica, rica en grasa saturada y alcohol, etc.)  |
| Sedentarismo (reducción del gasto calórico: menos ejercicio, más televisión, etc.)   |
| Hipotalámica (alteración de los núcleos ventromedial y/o lateral)  |
| Endocrinológica (síndrome de Cushing, hipotiroidismo, etc.)  |
| Farmacológica (antidepresivos tricíclicos, corticoides, etc.)  |
| Genética:<br>Anomalías en genes o cromosomas: Prader-Willi, Lawrence-Moon-Biedl, etc.<br>Mutaciones en genes que modulan la relación con el medio ambiente: Leptina, UCP y $\beta 3$ , PPAR $\gamma$ , NPY, etc. |

En la perspectiva actual se ha superado la visión antigua del obeso como un sujeto flojo condenado a las consecuencias de sus actos, y se reconoce que la acumulación de grasa corporal que puede presentarse en diversas formas se debe a un excesivo consumo energético-alimenticio que supera al consumo de energía siendo una de las principales causas la alteración en la regulación endocrinológica regulada por una serie de hormonas y neuropéptidos que funcionan como transmisores de información y entre los cuales se encuentran insulina, leptina, neuropéptido Y, cortisol y grelina entre los más de 20 que se han implicado (Ver Tabla 5); cada uno juega un papel importante en el desarrollo de la obesidad y por ello su función se describe individualmente.

Un amplio rango de distribución de grasa puede reconocerse tanto en hombres como en mujeres (Ver Tabla 4) aunque en los hombres la grasa se acumula en la parte superior del cuerpo mientras que en las mujeres lo hace en la parte inferior; esta diferencia puede deberse a variaciones en la absorción de ácidos grasos que se ve modificada por el género. (Santosa y colaboradores, 2008).

La grasa abdominal cambia las proporciones del cuerpo sustancialmente por lo cual lo hace destacar rápidamente, además es bien sabido que las personas hacen juicios inmediatos basados en las características corporales razón por la cual los individuos obesos son, en ocasiones, excluidos de actividades sociales e incluso de oportunidades de empleo; aunado a esto se ha comprobado que la obesidad afecta el desempeño laboral y aumenta considerablemente el uso de tabaco, alcohol y medicamentos por parte de los trabajadores obesos debido al constante enfrentamiento de éstos con cuestiones laborales.(Schulte y colaboradores, 2007).

**Tabla 4. Grupos fenotípicos de acumulación de grasa** (Adaptado de Vargas y colaboradores, 2002)

|                       |   |
|-----------------------|---|
| <b>1 GENERALIZADO</b> | <b>Exceso de masa corporal o del porcentaje de grasa corporal total</b>                           |
| <b>2 ANDROIDE</b>     | Grasa subcutánea a nivel del tronco y abdomen   |
| <b>3 VISCERAL</b>     | Predominio de acumulación de grasa en la región epiploica que rodea las vísceras intraabdominales |
| <b>4 GINECOIDE</b>    | Grasa acumulada en la región gluteofemoral  |

Es importante considerar que la ingesta de alimentos está regulada de tal forma que el peso corporal se mantiene en un punto determinado, por ejemplo, las personas que realizan dietas especiales pueden perder peso cuando disminuye la ingesta calórica pero, cuando suspenden el régimen, 95% recupera el peso que perdió.

De igual forma, durante la recuperación de una enfermedad aumenta la ingesta calórica hasta que se restaura el peso perdido, el mecanismo que permite este equilibrio tiene su centro en el cerebro humano.

La regulación hipotalámica del apetito depende principalmente de la interacción de dos áreas llamadas centro de alimentación y centro de saciedad, así la estimulación de la primera induce la ingestión de alimentos mientras que la estimulación de la segunda produce el cese de la ingesta. Aparentemente el centro del hambre mantiene una actividad crónica, la cual se inhibe en forma transitoria por la actividad del centro de saciedad después de la ingesta de alimento. (Gardner; Shoback, 2008).

**Tabla 5. Principales polipéptidos y proteínas que parecen participar en la regulación del apetito por ingesta de alimento** (Adaptado de Vargas y colaboradores, 2002)

| Aumento de la ingesta alimenticia (orexigénicos) | Disminución de la ingesta alimenticia (anorexigénicos) |
|--|--|
| B-endorfina                                      | Glucagón   |
| Galanina   | Leptina  |
| Grelina  | Neurotensina   |
| Neuropéptido Y                                   | Oxitocina  |
| Orexina A  | Péptido YY   |
| Orexina B  | Somatostatina  |

- **Leptina**

Denominada así a partir de la palabra griega para delgado, es una proteína circulante de 167 aminoácidos sintetizada principalmente en las células adiposas, actúa sobre el hipotálamo disminuyendo la ingesta de comida y aumentando el consumo energético. Para llegar a su sitio de acción central, la leptina circulante debe cruzar la barrera hematoencefálica. En los vasos sanguíneos cerebrales microscópicos abunda una forma corta del receptor para leptina, y es probable que participe en el transporte de ésta hacia el cerebro.

Una vez que la leptina se une a su receptor induce la síntesis de la hormona estimuladora de  $\alpha$ -melanocito a partir de la prohormona pro-opiomelanocortina a través de una ruptura proteolítica mediada por la enzima pro-hormona convertasa. Subsecuentemente la hormona estimuladora de  $\alpha$ -melanocito se une al receptor 4 de melanocortina con lo cual se inhibe a los estimulantes de la ingesta alimenticia. (Wilborn y colaboradores, 2005).

- **Neuropéptido Y**

Uno de los más potentes estimuladores de la ingesta alimenticia, este péptido de 34 aminoácidos que ejerce su efecto mediante su receptor 45; el RNA mensajero para este neuropéptido que se encuentra en el hipotálamo incrementa durante la alimentación y disminuye en la saciedad. El neuropéptido Y altera la temperatura corporal y el metabolismo energético periférico además de aumentar los niveles plasmáticos de insulina. Muchos síndromes de obesidad en animales son caracterizados ya sea por un incremento del péptido en el hipotálamo o por un incremento en la abundancia y/o sensibilidad de su receptor. (Kaga y colaboradores, 2001).

- **Orexinas A y B**

Son polipéptidos derivados del mismo gen por división alternativa, aumentan la ingesta de alimento, actúan sobre dos receptores y se sintetizan en neuronas del hipotálamo. (Ganong, 2008).

- **Noradrenalina y Serotonina**

La noradrenalina es capaz de estimular y disminuir la ingesta alimenticia esto dependiendo del receptor con el cual interactúe; cuando actúa en los adrenoreceptores  $\alpha$ -1 disminuye la ingesta contrario a lo que sucede si interacciona con los adrenoreceptores  $\alpha$ -2.

Por otro lado, la serotonina también puede ejercer la función de aumentar y disminuir el consumo alimenticio; si estimula el receptor 5HT<sub>1A</sub> se incita de una forma aguda la ingesta pero esta respuesta rápidamente se atenúa lo cual probablemente ocurre por la acción de la serotonina sobre el receptor 5HT<sub>2C</sub>.

- **CART, CRH, Malonil-CoA**

El neuropéptido transcrito regulado por cocaína y amfetamina así como la hormona liberadora de corticotropina (CART y CRH por sus siglas en inglés respectivamente) han demostrado su capacidad de disminuir la ingesta alimenticia.

Un hallazgo reciente y significativo es que la acumulación de malonil-CoA en los tejidos inhibe la ingesta de alimento así como pérdida de peso y una rápida disminución en las reservas adiposas. Este inhibidor también ocasiona descenso marcado en el RNA mensajero para neuropéptido Y en el hipotálamo, aunque aún no se sabe su mecanismo de acción. (Ganong, 2008).

- **Insulina**

Es una hormona anabólica no solo en lo que se refiere al músculo sino también a la grasa pues se sabe que directamente se almacena y utiliza como energía para los adipocitos. Mientras que el peso corporal aumenta se reduce moderadamente la sensibilidad hepática y periférica a la insulina; la obesidad central ocasiona mayores impedimentos. Aún no se explica por completo el rol de la insulina directamente como etiología de la obesidad.

- **Cortisol**

Es un glucocorticoide conocido por sus poderosos efectos metabólicos los cuales incluyen movilización de los ácidos grasos desde los triglicéridos almacenados, gluconeogénesis hepática y proteólisis.

Es comúnmente conocido que las personas que sufren el síndrome de Cushing tienen elevados niveles de secreción de cortisol y grasa visceral o abdominal abundante asociada a esto. Sin embargo, los estudios no permiten aclarar de forma convincente si las anomalías en los niveles de cortisol son causa o mera consecuencia de la obesidad aunque ambos están relacionados con disfunción hipotalámica.

- **Grelina y Péptido YY**

Su nombre proviene de *gre* la raíz protoindoeuropea para la palabra crecimiento, es una hormona secretagoga altamente concentrada en el estómago; su expresión y secreción aumenta con el ayuno estimulando la ingesta, y decrece en el estado postprandial, sorprendentemente los valores de grelina en sangre de personas obesas es baja. Como mecanismo de acción se propone que estimula en hipotálamo la expresión del neuropéptido Y. (Ganong, 2008).

Según reportes, otras hormonas gastrointestinales son capaces de disminuir la ingesta alimenticia, entre estas el representante es el péptido YY secretado por el intestino delgado y el colon observándose que al administrarlo es capaz de disminuir el apetito en individuos sanos y obesos. (Wilborn y colaboradores, 2005).

Las bases genéticas de la obesidad apenas se están definiendo.(O'Rahilly, Tarooqui; 2006). Hasta ahora más de 20 genes (Ver Tabla 6), ya sea por alteración o disfunción, se han implicado como productores de obesidad. Existe una clara tendencia entre los miembros de una familia a tener un IMC similar lo cual sugiere que tanto los genes como el ambiente familiar contribuyen a la producción de obesidad y la distribución corporal de tejido graso.

La genética ha venido a demostrar que la obesidad puede transmitirse de padres a hijos y que su presencia y gravedad se relacionan con características dependientes de raza, edad y género. (Bowie y colaboradores, 2007). Tomando en cuenta lo anterior se ha comprobado que la presencia de la menarquía a temprana edad puede ser un marcador transgeneracional de un ritmo más rápido de crecimiento pero más corta estatura de adulto; este patrón de crecimiento infantil confiere mayor riesgo de desarrollo de obesidad en la edad adulta. (Ong y colaboradores, 2007).

Aunado a esto, las disparidades étnico/raciales en el desarrollo de sobrepeso y obesidad están bien documentadas siendo más pronunciadas y consistentes en las mujeres. (Seo; Torabi, 2006). Hay amplias sugerencias de que la obesidad puede actuar como un signo social revelando la condición pasada y presente de una persona; el papel de la obesidad central es importante ya que es bien conocido que la función metabólica y de comportamiento del tejido adiposo y la distribución de la grasa son una señal de co-evolución social por lo cual tiene mucho sentido que la grasa metabólicamente activa deba depositarse abdominalmente. (Mankar y colaboradores, 2008).

En resumen, la herencia cultural o ambiental y la genética son los elementos primordiales que llevan al exceso de adiposidad, sin embargo un estilo de vida físicamente inactiva dispara el aumento de peso aún en personas genéticamente no condicionadas. (Pietiläinen y colaboradores, 2008). Por lo tanto, debe tomarse muy en cuenta que los genes confieren disposiciones, no destinos.

**Tabla 6. Genes asociados con obesidad** (Adaptado de Vargas y colaboradores, 2002)

| Símbolo                                 | Nombre                                      |
|---|---|
| IG-HVR                                  | Región hipervariable del gen de la insulina |
| Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ATPasa | Bomba de sodio y potasio                    |
| GLUT-4                                  | Transportador de glucosa                    |
| HGR                                     | Receptor de glucocorticoides en humanos     |
| mtDNA                                   | Ácido desoxirribonucleico mitocondrial      |
| TGP                                     | Transaminasa glutámico pirúvica             |
| AK-1                                    | Adenilato cinasa 1                          |
| TNF- $\alpha$                           | Factor de necrosis tumoral alfa             |
| OB                                      | Proteína ob (leptina)                       |
| DB                                      | Receptor de leptina                         |
| SPW                                     | Síndrome de Prader-Willi                    |

### **1.3 Tratamiento**

La obesidad es un tema complejo que requiere en su tratamiento la participación activa de todos los involucrados (paciente y entorno familiar, laboral, escolar, etc.); por lo que se hace evidente la intervención de diferentes disciplinas en su tratamiento así como la evaluación e implementación de estrategias eficaces para su prevención y control.

- **Nutrición y terapia conductual**

Según la Norma Oficial Mexicana NOM – 174 – SSA 1 – 1998, el médico es el responsable directo del manejo integral del paciente obeso y el tratamiento indicado debe entrañar menor riesgo potencial con relación al beneficio esperado; esto debe hacerse evaluando las distintas alternativas disponibles conforme a las necesidades específicas del paciente, ponderando especialmente las enfermedades concomitantes que afectan su salud.

Entre las medidas que se emplean en el tratamiento de la obesidad se encuentra la dieta terapia o tratamiento nutricional cuyos propósitos fundamentales son reducir el exceso de masa grasa sin reducir la masa magra y corregir los hábitos alimentarios incorrectos promoviendo los correctos tomando en cuenta que las características de la dieta y el déficit energético deseable es estrictamente personal. (Arellano y colaboradores, 2004).

Se han diseñado dietas que permiten a largo plazo disminuir las calorías y darle al paciente hábitos conductuales correctos y permanentes (Ver Tabla 8), dichos esquemas de dieta son la base para la terapia de control de la persona obesa puesto dan un panorama del rumbo a tomar en el manejo de la enfermedad y pueden personalizarse.

Al plantear un régimen dietético deben considerarse algunos factores que pueden influir determinando el éxito o fracaso del tratamiento (Ver Tabla 7), entre los cuales está la capacidad del personal médico para dar un buen manejo al paciente, así como la disposición y formalidad de éste para apegarse a los programas e indicaciones. (Vargas y colaboradores, 2002).

**Tabla 7. Esquemas dietoterapéuticos** (Adaptado de Wilborn y colaboradores, 2005)

| <b>Programa</b>                                  | <b>Descripción</b>   |
|--|--|
| <b>Jenny Craig</b>                               | El cliente debe comprar la comida pre-empacada de la empresa y dar una cuota inicial para recibir semanalmente una sesión con un consultor |
| <b>Atkins</b>                                    | Incluye la eliminación de carbohidratos a menos de 20g por día y no limita la ingesta de grasa o proteínas animales                        |
| <b>Bajo índice glicémico</b>                     | Se enfoca en reducir los carbohidratos de alto índice glucémico para disminuir los niveles de insulina                                     |
| <b>Regulación de ingesta de grasas y alcohol</b> | Permite restricción energética suficiente para obtener la disminución de calorías  |

**Tabla 8. Factores que influyen en manejo dietoterapéutico**

**Grado de obesidad** (Adaptado de Vargas y colaboradores, 2002)

|  |
|--|
| <b>Historia familiar</b>   |
| <b>Distribución del tejido adiposo</b>                               |
| <b>Edad del paciente al inicio de la obesidad</b>                    |
| <b>Circunstancias determinantes para la aparición de la obesidad</b> |
| <b>Duración de la obesidad</b>                                       |
| <b>Ingesta calórica diaria promedio</b>                              |
| <b>Presencia o ausencia de alteración de hábitos alimentarios</b>    |
| <b>Enfermedades relacionadas</b>                                     |
| <b>Fracasos terapéuticos previos</b>                                 |

En cuanto a la terapia conductual debe tomarse en cuenta que los pacientes sienten mucha presión de parte de sus familiares y amigos para bajar de peso, e incluso temen desilusionarlos; es por ello que los hábitos deben inculcarse a largo plazo evitando ejercer más presión sobre el individuo y recalcar si hay deficiencias o fallas en conducta. (Thomas y colaboradores, 2008). En este tipo de tratamientos deben incluirse puntos como asesoría médica, autosupervisión, entrenamiento de control de estímulos, entre otros. (Ver Tabla 9).

**Tabla 9. Descripción de técnicas de manejo conductual de obesidad**

(Adaptado de Wilborn y colaboradores, 2005)

| <b>Tratamiento</b>                           | <b>Definición</b>   |
|--|---|
| <b>Modificación conductual</b>               | Técnicas conductuales como autosupervisión, control de estímulos, etc.              |
| <b>Enfoque multimodal</b>                    | Control de alimentación, participación social, prevención de recaída, etc.          |
| <b>Psicoterapia</b>                          | Terapia psicodinámica que se ocupa de los motivos inconscientes, terapia humanista. |
| <b>Terapia del comportamiento cognitivo</b>  | Se enfoca en enseñar a las personas a apoderarse de sus hábitos de salud            |
| <b>Condicionamiento clásico o Pavloviano</b> | Relaciona los patrones de asociación entre reflejos inconscientes y sus estímulos.  |
| <b>Condicionamiento operante</b>             | Empareja un comportamiento voluntario con consecuencias sistemáticas.               |
| <b>Automonitoreo</b>                         | El paciente supervisa su propio comportamiento y actividades.                       |
| <b>Control de estímulos</b>                  | Modifica las señales que conducen a una alimentación inapropiada.                   |
| <b>Manejo de alimentación</b>                | Permite aprender a comer lentamente   |
| <b>Estilo de vida activo</b>                 | Incrementa los ejercicios diarios   |
| <b>Autoeficacia</b>                          | Permite confrontar su situación y mejorarla   |

- **Tratamiento farmacológico**

Muchos estudios muestran los beneficios de la sustancial y moderada pérdida de peso pero se ha observado que una mayoría de las personas obesas tienden a fallar en las terapias tanto físicas como alimenticias y de comportamiento pues aunque corto plazo los resultados son alentadores no sucede así a largo plazo. (Pryke; Docherty, 2008). Este frecuente fracaso ha obligado a desarrollar fármacos y cirugías específicas para eliminar la obesidad tratando de dar al paciente una buena calidad de vida.

Debe considerarse al tratamiento farmacológico un apoyo al manejo de la obesidad pero nunca como tratamiento único además de que requiere una estricta vigilancia médica y se recomienda únicamente en pacientes para los cuales la dieta, el ejercicio o los cambios conductuales han fallado.

Hasta ahora el tratamiento farmacológico se dirige a tres áreas específicas:

- Desarrollo de fármacos que modifiquen la conducta alimentaria ya sea inhibiendo a péptidos orexigénicos o estimulando a péptidos anorexigénicos.
- Fármacos que bloqueen la absorción de nutrientes inhibiendo a enzimas digestivas específicas.
- Obtención de medicamentos con efecto termogénico que permitan un mayor gasto energético.

La progresiva profundización de los mecanismos que regulan el apetito y la saciedad ha permitido entender la forma de actuar de distintos neurotransmisores, neuropéptidos y señales periféricas en la regulación de la conducta alimenticia. Es precisamente la estimulación de algunos sistemas de neurotransmisión el mecanismo que más se ha aprovechado para modular farmacológicamente el comportamiento alimentario aumentando de esta forma la saciedad o disminuyendo el apetito. (Ver Tabla 10).

**Tabla 10. Clasificación de fármacos para el tratamiento de la obesidad**

(Adaptado de Caballero, 2006)

| Grupo   | Ejemplos  |
|---|---|
| <b>Anorexigénicos</b>                         | <p>Adrenérgicos: anfetamina, metanfetamina, dietilpropión, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex, fenproporex, fentermina</p> <hr/> <p>Serotoninérgicos</p> <p>Agonistas serotoninérgicos: fenfluramina, desfenfluramina</p> <hr/> <p>Inhibidores de recaptación de serotonina: fluoxetina, sertralina, paroxetina</p> <hr/> <p>Inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina: sibutramina</p> |
| <b>Inhibidores de la absorción de lípidos</b> | Orlistat  |
| <b>Termogénicos (adrenérgicos)</b>            | Efedrina, cafeína   |
| <b>Productos dietéticos</b>                   | Té verde, chitosan, olestra, fibra  |
| <b>En investigación</b>                       | Agonistas $\beta$ -3 adrenérgicos, inhibidores del neuropéptido Y, agonistas de colecistocinina, análogo de leptina, dopaminérgicos como bromocriptina  |

Al desarrollar los fármacos que serán empleados en el manejo y tratamiento de la obesidad deben tenerse en cuenta puntos importantes considerados como características ideales que deben cumplirse de preferencia, entre éstos se encuentran:

- Deben reducir el apetito.
- Incrementar el gasto energético en todos sus terrenos.
- Disminuir la absorción de aquéllos nutrientes con mayor poder calórico además de ser seguros.
- No deben ocasionar efectos secundarios.
- Capaces de actuar únicamente sobre el tejido adiposo respetando el resto de los compartimentos corporales.
- Eficaces a largo plazo evitando el efecto de rebote tras su discontinuación. (Caballero, 2006).

- **Tratamiento quirúrgico**

En este momento la cirugía es considerada una verdadera opción terapéutica en el manejo de la obesidad grave indicándose exclusivamente a pacientes con un IMC > 40 y en pacientes con un IMC  $\geq$  35 que presenten factores de riesgo asociados a la obesidad; en ambos casos debe demostrarse que el tratamiento médico ha fallado.

Existen actualmente diversos métodos para tratar la obesidad quirúrgicamente, basándose la mayoría en dos principios fundamentales:

- Restricción de la ingesta energética al reducir el volumen de la cámara gástrica y
- Provocar una absorción deficiente de los alimentos. (Vargas y colaboradores, 2002).

Entre las operaciones para tratar la obesidad se encuentran tres que se perfilan como las más socorridas por los resultados que se obtienen al practicarlas:

- Restricción gástrica: Implica la creación de un compartimento de pequeña capacidad (< 20mL) mediante la combinación de engrapado vertical y una banda constrictora alrededor del estómago.
- Bypass (desviación) gástrico: Se realiza un engrapado originando una bolsa orientada verticalmente, con capacidad (< 20mL) y conectada directamente a yeyuno escindiendo 50cm ligamento de Treitz (músculo suspensorio del duodeno).
- Desvío biliopancreático: Involucra la resección y desviación del jugo biliopancreático hacia el íleon terminal para reducir la absorción de nutrientes. (Kopelman; Grace, 2004).

Es indispensable una estricta vigilancia médica posterior a la operación para evitar la desnutrición a largo plazo que puede presentarse si no se cuida la alimentación del paciente.

La educación en los correctos hábitos alimenticios así como el incremento de la actividad física serán siempre las piedras angulares para el correcto manejo y tratamiento de la obesidad por encima de cualquier enfoque farmacológico y/o quirúrgico que bien pueden ser empleados como coadyuvantes en el proceso.

## **2. SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS**

Son productos a base de hierbas, extractos vegetales, alimentos tradicionales, deshidratados o concentrados de frutas, adicionados o no, de vitaminas o minerales, que se puedan presentar en forma farmacéutica y cuya finalidad de uso sea incrementar la ingesta dietética total, complementarla o suplir algún componente, de acuerdo al artículo 215, fracción V, de la Ley General de Salud. Según la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, éstos no están diseñados para bajar de peso, combatir la obesidad o sobrepeso. (<http://www.cofepris.gob.mx/Paginas/Suplementos%20Alimenticios>, 2010).

### **2.1 Historia y evolución**

La medicina tradicional es reconocida hoy como un recurso fundamental para la salud de millones de seres humanos, un componente esencial del patrimonio tangible e intangible de las culturas del mundo, un acervo de información, recursos y prácticas para el desarrollo y el bienestar, y un factor de identidad de numerosos pueblos del planeta.

La medicina tradicional mexicana, como toda institución social, ha cambiado en el curso de los siglos, interactuando con otros modelos terapéuticos para conformar lo que llamamos el “sistema real de salud” de millones de mexicanos del siglo XXI, habitantes del campo y la ciudad. Asociada fuertemente a las plantas medicinales que son su recurso más abundante, accesible y conocido, la medicina tradicional es mucho más que botánica medicinal. (<http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/medicina/index.php>, 2009)

Empleando estos conocimientos ancestrales se comenzaron a formular productos que se usaban para el tratamiento de malestares generales y eran reconocidos por sus escasos efectos negativos; sin embargo dicho mercado se descontroló y se generaron infinidad de laboratorios que no contaban con el debido registro ante la Secretaría de Salud y no estaban regulados, siendo éstos los que introdujeron al mercado productos derivados de plantas, raíces y semillas cuyos efectos son agresivos y pueden, dependiendo del organismo del individuo que los consuma, provocar desde síntomas ligeros hasta problemas graves de salud.

En el auge de los suplementos alimenticios despuntaron aquéllos que supuestamente eran capaces de revertir la obesidad en pocos días y sin necesidad de llevar a cabo dietas o practicar ejercicio; dichos productos se formulaban en base a laxantes y debido a la competencia y al aumento de la demanda por parte de los consumidores, se comenzaron a comercializar mayor cantidad de suplementos conteniendo incluso sustancias tóxicas, (Aular de González y colaboradores, 2003); lo que derivó en el incremento de su regulación y la aplicación de multas a quienes lo producen y quienes lo expenden.

## **2.2 Uso en la actualidad**

Actualmente los suplementos alimenticios que cuentan con mayor propaganda son los que supuestamente ayudan a quien los consume a bajar de peso en unos cuantos días sin efectos secundarios y son incluso anunciados en medios de comunicación a pesar de que la mayoría no cuenta con registro ante la COFEPRIS. Muchos de estos productos no cuentan con una base científica que sustente sus propiedades y efectos milagrosos.

En el año 2009 la COFEPRIS multó a la empresa Capslim® con 1, 260, 000 pesos por el incremento en los casos de efectos secundarios que van de dolor de cabeza a alteración de la función hepática reportados por la población que consume las cápsulas Capslim®; razón por la cual aseguró grandes cantidades de dicho producto y emitió recomendaciones sobre el mismo a los consumidores por su contenido de *Thevetia peruviana* clasificada en la farmacopea herbolaria como altamente tóxica. Sin embargo, la demanda de éste artículo sigue incrementando y por ende lo hace la oferta.

### **2.3 Regulaciones y normas**

Según la COFEPRIS la regulación de los suplementos alimenticios se comprende en:

- Ley General de Salud
- Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios
- Reglamento de la Ley Federal de Salud en Materia de Publicidad
- Norma Oficial Mexicana NOM-251-SSA1-2009, Prácticas de Higiene para el Proceso de Alimentos, Bebidas o Suplementos Alimenticios
- Anexo 1 del Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria (D.O.F. 19 DE JUNIO DE 2009)
- Acuerdo por el cual se determinan las sustancias permitidas como aditivos y coadyuvantes en alimentos, bebidas y suplementos alimenticios (17/07/06).
- Acuerdo por el que se determinan las plantas prohibidas o permitidas para té, infusiones y aceites vegetales comestibles (15/12/1999)
- Farmacopea Herbolaria

Con el interés de controlar la venta y consumo de los suplementos adelgazantes la COFEPRIS lleva a cabo la farmacovigilancia de los mismos solicitando el apoyo de la población que consume estos productos. (Ver Figura 2). Como resultado de los programas de farmacovigilancia de los suplementos adelgazantes, se han generado comunicados y reportes sobre la peligrosidad de los mismos, y son ampliamente difundidos en diversos medios de comunicación con lo que se ha logrado disminuir el porcentaje de población que consume dichos productos; así también se han hecho regulaciones a nivel federal para sancionar la venta de los mismos. (Castellón Fonseca, 2008).



**Figura 2. Proceso de farmacovigilancia por parte de la COFEPRIS** (<http://farmacovigilancia.org.mx/media/Leon%2004%20CARMEN%20BECERRIL%20MEXICO.pdf>, 2010)

### **3. LA TECNICA DE MICRONÚCLEOS**

Hoy en día los avances científicos en todos los ámbitos permiten la mejora de las condiciones de vida de la población en general, sin embargo y muy a nuestro pesar, algunos de estos desarrollos tienen efectos adversos razón por la cual se prefiere que antes de poner a la venta cualquier producto ya sea del ámbito farmacéutico, alimenticio o industrial, se le practiquen ensayos específicos de genotoxicidad y teratogenicidad entre otros, lo que permite evaluar su capacidad de generar daño.

Entre las técnicas que se emplean para valorar la genotoxicidad de un compuesto se encuentra el ensayo de micronúcleos en médula ósea y/o en sangre periférica de ratón; este estudio es ampliamente reconocido pues es sensible y sencillo además no requiere material, equipo ni reactivos complejos.

#### **3.1 Fundamentos de la técnica**

Los micronúcleos son fracciones citoplasmáticas de naturaleza nuclear originadas por la ruptura de fragmentos cromosómicos acéntricos o bien por aquéllos cromosomas que sufren rezago anafásico por lo cual se observan como pequeños núcleos en células anucleadas como los eritrocitos o bien en el citoplasma de células nucleadas como los linfocitos.

Son característicamente redondos con un diámetro de 0.4 – 0.6 $\mu$ m y suelen incrementar en condiciones patológicas. (Redondo, 2010; Nieto, 2010).

El método de micronúcleos tiene su base en el daño directo producido al material genético por acción de agentes que pueden originar que en la metafase de la división celular haya una ruptura, por acción de clastógenos, o una alteración en la separación de cromosomas, dada por efecto de aneúgenos; ocasionando que fragmentos de material genético e incluso cromosomas completos queden rezagados en el citoplasma de las células hijas originando cuerpos redondos los cuales al realizar el frotis son de fácil observación y son llamados en hematología corpúsculos de Howell-Jolly. (Krishna; Hayashi, 2000).

En la maduración eritrocitaria, cuando el eritroblasto da lugar al eritrocito policrómico o EPC, que aún contiene RNA y es basófilo, el núcleo principal es eliminado mientras que los micronúcleos que formados permanecen en el citoplasma del EPC. Los eritrocitos policrómicos pierden con el tiempo el RNA convirtiéndose en eritrocitos normocrómicos o ENC, en los cuales es posible la observación de los restos de material cromosómico.

Los autores no recomiendan relacionar el número de EPC micronucleados a un número total de EPC solamente, a pesar de que esto parezca lógico. Esto se debe a que la transición de EPC a ENC es gradual, por lo cual para una buena diferenciación se requiere el conteo de 2000 ENC.

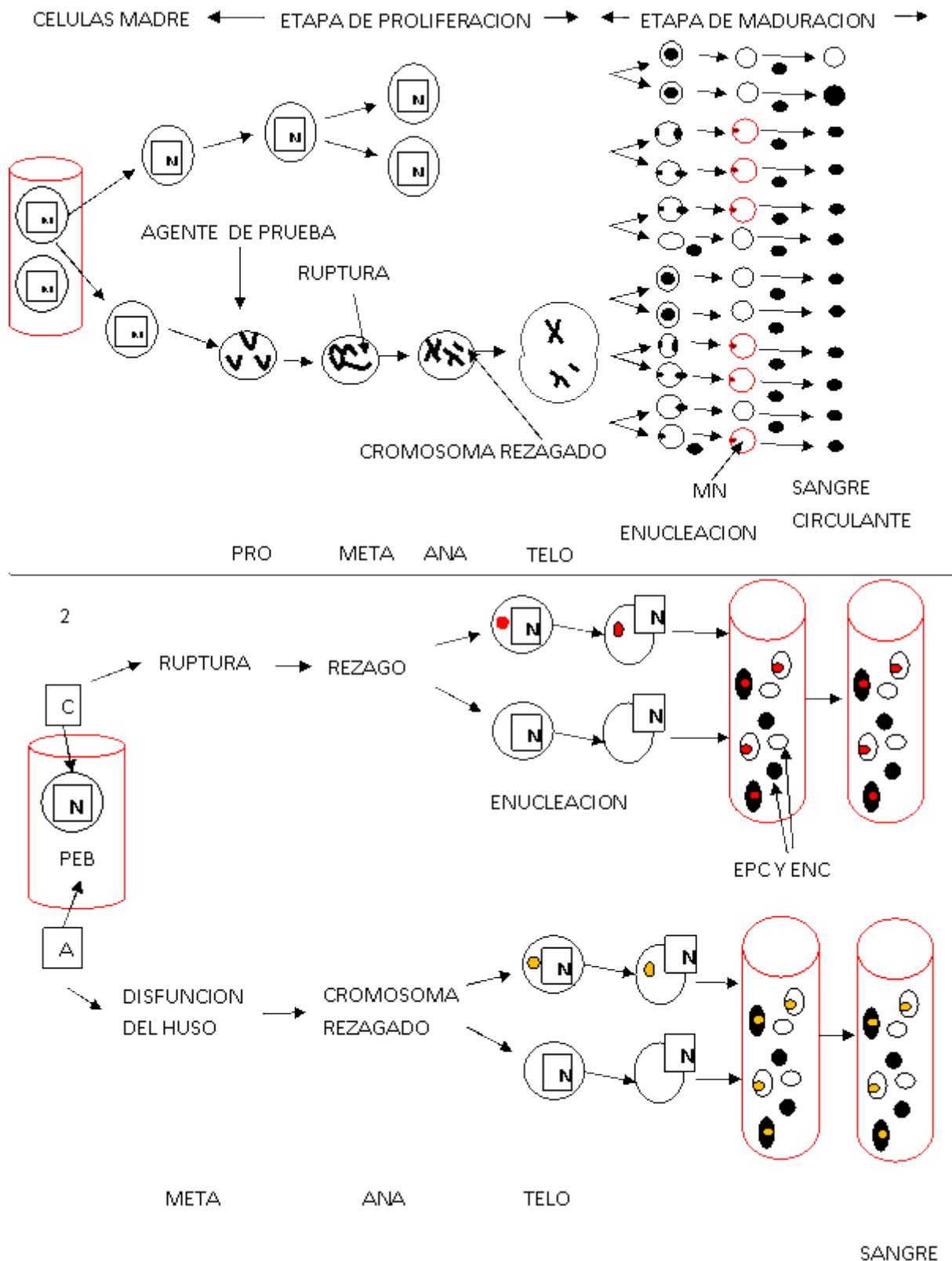
No obstante, este esfuerzo no vale la pena pues en presencia de baja actividad mutagénica la proporción de EPC y ENC es constante en un rango de 1:1. (Von Ledebur; Schmid, 1973).

Comúnmente las sustancias a probar se administran de forma intraperitoneal u oral. No debe pasarse por alto que las inyecciones *i.p.* especialmente en ratas, van a dar al ciego donde pasan desapercibidas lo que ocasiona que el compuesto de prueba llegue a la sangre en una proporción mínima, en el mejor de los casos; esta es una de las razones para no trabajar con grupos pequeños de animales.

La experiencia con sustancias de acción genotóxica conocida sugiere que cuando se prueban compuestos de actividad desconocida debe escogerse un

tratamiento sub-agudo de aproximadamente 30 horas con la intención de suministrar una gran cantidad del compuesto a probar a una población celular durante aproximadamente dos ciclos celulares. (Schmid, 1975).

La siguiente figura ilustra la eritropoyesis *in vivo* así como la formación de micronúcleos en eritrocitos tanto policrómicos o EPC como normocrómicos o ENC; donde N significa núcleo, PEB se refiere al proeritoblasto y MN son los micronúcleos.(Ver Figura 3).



**FIGURA 3. Proceso de eritropoyesis *in vivo***

Adaptado de (Krishna; Hayashi, 2000)

### **3.2 Tipos de ensayo**

Esta técnica está considerada como un ensayo práctico, universalmente validado y accesible tecnológicamente; además permite aplicarse *in vivo* e *in vitro* lo cual lo convierte en un ensayo ampliamente socorrido para la evaluación de genotoxicidad.

El ensayo *in vivo* presenta más ventajas que el análisis *in vitro* aunque la selección de alguno depende del tipo de estudio que se va a realizar y las sustancias a evaluar. El estudio *in vivo* permite considerar factores del metabolismo *in vivo*, farmacocinética, farmacodinamia así como los procesos de reparación del DNA; además entre sus ventajas se encuentra el hecho de que se pueden obtener muestras repetidas de un mismo animal, el número de células contadas es relativamente ilimitado, no es necesario emplear otro agente químico más que el que se va a analizar y sólo se requiere un frotis sanguíneo bien realizado para hacer la observación de micronúcleos.

La técnica de micronúcleos puede aplicarse en estudios agudos y sub-crónicos. En el estudio agudo la sustancia de prueba se administra en una sola ocasión extrayendo la muestra que puede ser de sangre periférica o de médula ósea.

En el estudio sub-crónico la sustancia de prueba se administra en varias dosis durante un tiempo determinado extrayendo la debida muestra. (Redondo, 2010; Nieto, 2010).

## II. JUSTIFICACION

Debido a que en la actualidad los suplementos para bajar de peso conocidos como “productos milagro” se producen sin medida y sin estricta vigilancia sanitaria se presentan como un riesgo para la salud principalmente de las personas que padecen algún tipo de obesidad y que por la carga física, psicológica y social se ven forzados a recurrir a dichos compuestos para combatir su enfermedad.

Este trabajo se realizó para evaluar la genotoxicidad y/o citotoxicidad del suplemento alimenticio Capslim® que es utilizado en la población como adelgazante y que, a pesar de haber sido reportado por la COFEPRIS como riesgoso para la salud en el comunicado presentado en Junio del 2008; se sigue consumiendo sin regulación alguna. El estudio se efectuó administrando una dosis única del mismo a ratones hembra cepa CD1 y empleando la técnica de micronúcleos en sangre periférica; se utilizó Asenlix® como control negativo debido a que no se han observado efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis o sobre la fertilidad, (PLM, 2014), en quienes lo consumen; así mismo, es el medicamento de uso restringido más empleado en nuestro país en el tratamiento contra la obesidad.

La citotoxicidad se detecta en el incremento de eritrocitos policromáticos (EPC) mientras que la genotoxicidad se observa si se eleva el número de eritrocitos normocrómicos micronucleados. El ensayo de micronúcleos es ampliamente empleado para evaluar a diversos compuestos por su grado de confianza y su practicidad.

En este caso la expectativa es que el producto Capslim® será genotóxico debido a que ha sido señalado por la COFEPRIS como riesgoso para la salud, por contener *Thevetia peruviana*.

### III. HIPÓTESIS

Sí el suplemento alimenticio Capslim® presenta efecto genotóxico y/o citotóxico, entonces inducirá el incremento de EPCMN y la elevación del índice EPC/ENC.

### IV. OBJETIVOS

#### **OBJETIVO GENERAL**

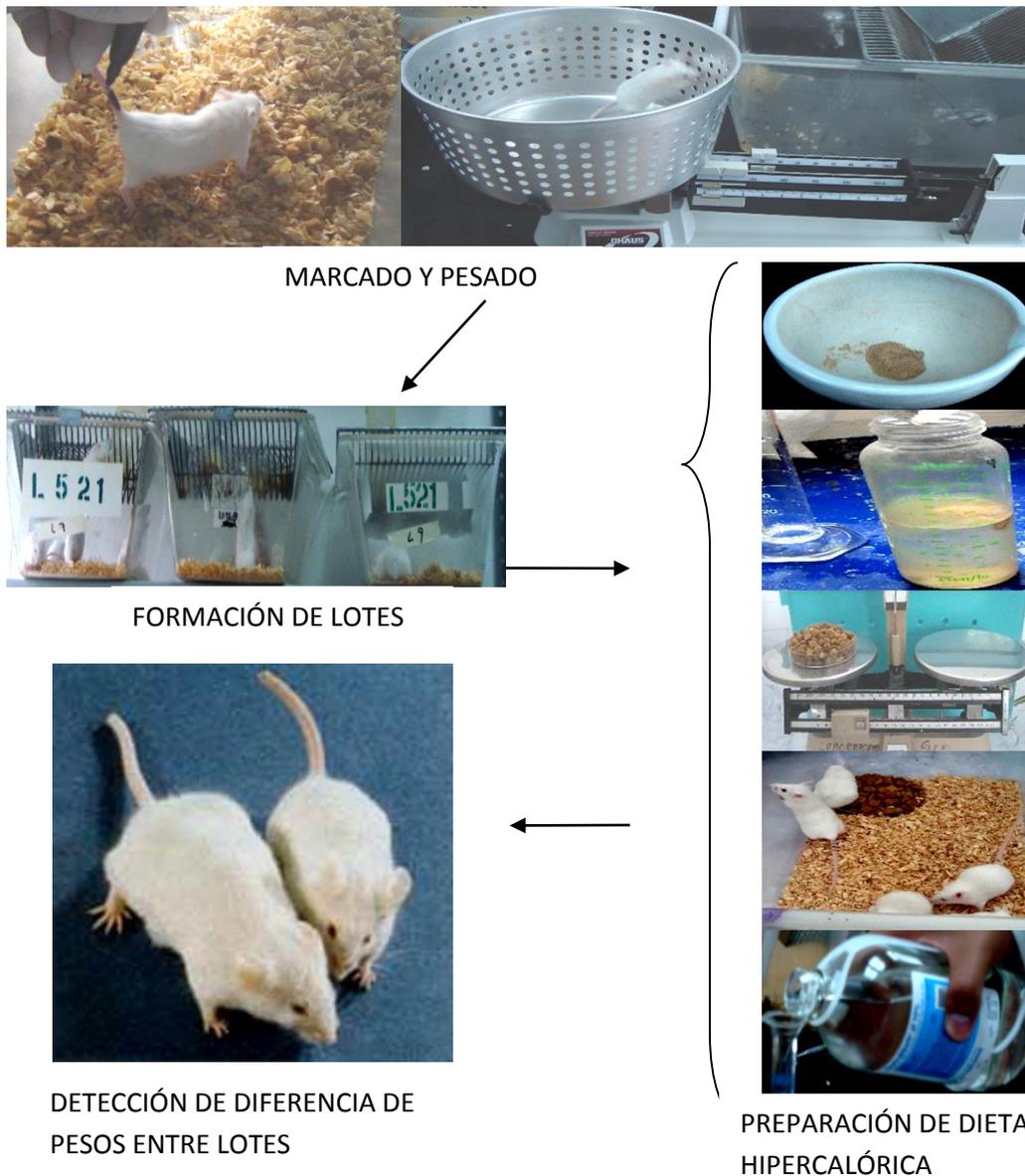
Evaluar la genotoxicidad y citotoxicidad del complemento alimenticio Capslim® administrado vía oral, en un ensayo *in vivo* en ratones hembra CD1 mediante la técnica de micronúcleos.

#### **OBJETIVOS PARTICULARES**

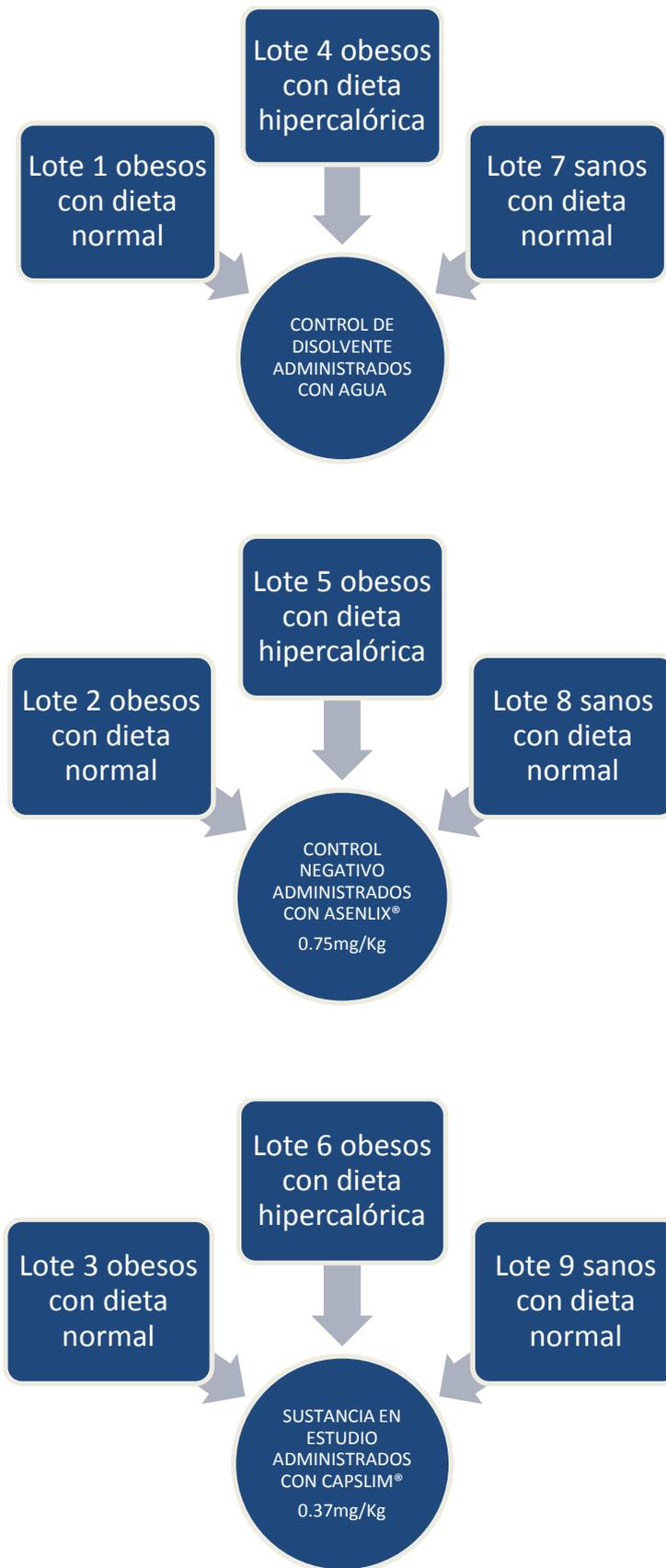
Comprobar la actividad genotóxica del suplemento alimenticio Capslim® en un estudio agudo mediante la determinación de la frecuencia de EPCMN en ratones hembra CD1.

Comprobar la actividad citotóxica del suplemento alimenticio Capslim® en un estudio agudo mediante la determinación del índice EP/ENC en ratones hembra CD1.

## V. DIAGRAMA DE FLUJO EXPERIMENTAL



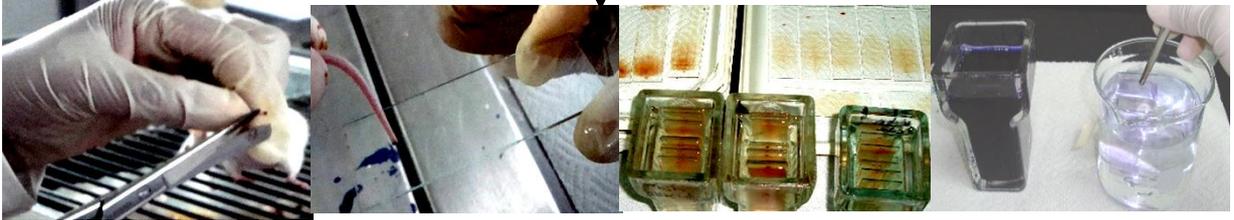
Se pesó y marcó a los animales; así mismo, se preparó la dieta hipercalórica que ingerirían los ratones para lograr su aumento de peso.



Se separó a los animales en 9 lotes para llevar a cabo la experimentación.

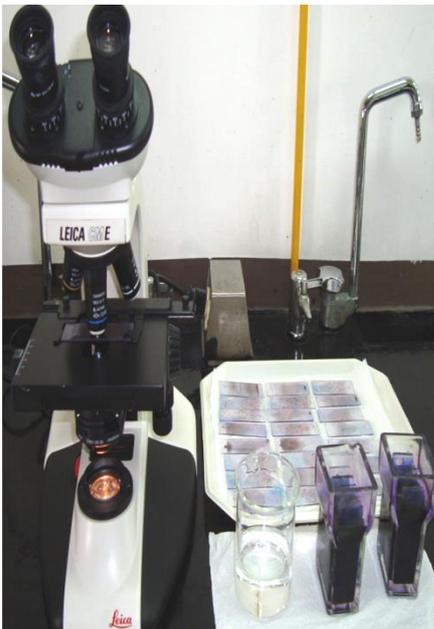
## ADMINISTRACION

Dosis única por vía oral



Toma de frotis a las 24, 48 y 72 horas después de la administración.

Las laminillas se fijaron con metanol 3 minutos y se tiñeron con Giemsa 15 minutos.



→ Análisis estadístico de los resultados

Se realizó la observación al microscopio a 100x

## VI. MATERIALES Y METODOS

### Material biológico

Se trabajó con 45 ratones hembra jóvenes cepa CD1 con un peso aproximado de 25 – 30 gramos provenientes del bioterio de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, los cuales se mantuvieron bajo las mismas condiciones ambientales luz, temperatura y sanidad durante el desarrollo experimental.

### Cristalería y equipo

- Cajas para ratones
- Bebederos
- Portaobjetos
- Gasas
- Marcadores
- Balanza para animales de experimentación
- Jeringas
- Tijeras
- Vasos Copplin
- Papel
- Pinzas
- Microscopio
- Vasos de precipitados
- Guantes
- Cubrebocas
- pHmetro

## Soluciones y reactivos

- Solución de Asenlix® 0.75mg/Kg

Se disolvieron 50mg del fármaco en 10mL de agua, de ésta solución se tomó 1mL y se aforó a 25mL; de ésta segunda solución se le administró a los ratones 0.1mL vía oral.

- Solución de Capslim® 0.37mg/Kg

Se disolvieron 30mg del suplemento en 10mL de agua, de ésta solución se tomó 1mL y se aforó a 25mL; de ésta segunda solución se le administró a los ratones 0.1mL vía oral.

- Giemsa
- Metanol absoluto
- Buffer de fosfatos (pH 6.8)
- Violeta de genciana

Para generar el sobrepeso en los animales de experimentación se les mantuvo a los lotes seleccionados bajo un régimen de dieta hipercalórica empleando alimento y un suplemento nutritivo para perros según el método expuesto por Sotomayor y colaboradores, 2007. (Ver Tabla 11).

Tabla 11. Generación de sobrepeso considerable con dieta hipercalórica

|           | DIA 1 | DIA 4 | DIA 8 | DIA 9 | DIA 10 | DIA 14 | DIA 15 | DIA 18 | DIA 21 | DIA 25 |                     |
|-----------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------------|
| LOTE/PESO | 1     | 2     | 3     | 4     | 5      | 6      | 7      | 8      | 9      | 10     |                     |
| 1         | 25.8  | 27.7  | 29.3  | 29.9  | 29.9   | 30     | 30.3   | 30.7   | 29.6   | 32     |                     |
| 2         | 25.5  | 26    | 29.9  | 30.5  | 31.2   | 30.3   | 30.6   | 29.7   | 29.2   | 33.7   |                     |
| 3         | 26.2  | 28.4  | 30    | 30.7  | 30.9   | 30.6   | 31.1   | 31.9   | 31.7   | 33.4   |                     |
| 4         | 26.1  | 27.8  | 29.4  | 30.1  | 30.1   | 29.8   | 30.2   | 30.7   | 30.5   | 31.7   | PROMEDIO= 32.5      |
| 5         | 25.4  | 26.3  | 29.4  | 29.6  | 29.7   | 29.9   | 29.9   | 30.9   | 30.9   | 32.8   |                     |
| 6         | 25.8  | 27.1  | 29.9  | 30.7  | 31.3   | 31.5   | 31.8   | 32.7   | 30.9   | 31.4   | DIFERENCIA 5 GRAMOS |
| 7         | 26.2  | 27.2  | 28.8  | 29.7  | 29.8   | 29.2   | 29.7   | 27.7   | 29.4   | 27.3   |                     |
| 8         | 25.9  | 28.3  | 29.4  | 26.1  | 29.5   | 29.3   | 29.9   | 27.3   | 28.9   | 27.2   | PROMEDIO= 27.5      |
| 9         | 26.4  | 27.5  | 29.3  | 27.8  | 29.4   | 29.7   | 30.3   | 27.5   | 30     | 28.1   |                     |

## Procedimiento para el estudio de micronúcleos

Se contó con 45 ratones hembra de la cepa CD1, los cuales se dividieron en 9 lotes de la siguiente forma:

Tabla 12. Distribución de los lotes

| CONDICION DE LOS ANIMALES  | LOTE   | TRATAMIENTO           | DOSIS ADMINISTRADA     |
|----------------------------|--------|-----------------------|------------------------|
| OBESOS DIETA NORMAL        | LOTE 1 | CONTROL DE DISOLVENTE | AGUA <i>ad libitum</i> |
|                            | LOTE 2 | CONTROL NEGATIVO      | ASENLIX® 0.75mg/Kg     |
|                            | LOTE 3 | SUSTANCIA EN ESTUDIO  | CAPSLIM® 0.37mg/Kg     |
| OBESOS DIETA HIPERCALORICA | LOTE 4 | CONTROL DE DISOLVENTE | AGUA <i>ad libitum</i> |
|                            | LOTE 5 | CONTROL NEGATIVO      | ASENLIX® 0.75mg/Kg     |
|                            | LOTE 6 | SUSTANCIA EN ESTUDIO  | CAPSLIM® 0.37mg/Kg     |
| SANOS DIETA NORMAL         | LOTE 7 | CONTROL DE DISOLVENTE | AGUA <i>ad libitum</i> |
|                            | LOTE 8 | CONTROL NEGATIVO      | ASENLIX® 0.75mg/Kg     |
|                            | LOTE 9 | SUSTANCIA EN ESTUDIO  | CAPSLIM® 0.37mg/Kg     |

Se trabajó con 3 lotes de animales sanos y 3 de obesos a los que se les proveyó de dieta normal, además 3 lotes de ratones con obesidad quienes consumieron dieta hipercalórica.

Previo a la administración se les tomó a los animales una muestra de sangre para el frotis a T<sub>0</sub>, que servirá como basal en el conteo de micronúcleos: el procedimiento de toma de muestra fue el siguiente:

Se realizó un corte en la porción terminal de la cola del ratón obteniéndose una gota de sangre periférica que se colocó en el portaobjetos previamente desengrasado y rotulado; con ayuda de otro portaobjetos se realiza la extensión y se deja secar al aire. La toma de muestra posterior a la administración se realizó por triplicado a cada ratón a las 24, 48 y 72 horas.

Las laminillas se fijaron en metanol por 3 minutos y posteriormente se tiñeron por inmersión durante 15 minutos en vaso Copplin que contenía la solución de colorante de Giemsa en buffer de fosfatos pH 6.8; se lavaron con agua corriente y se dejaron secar al aire.

### **Análisis microscópico**

Se empleó un microscopio marca Zeigen modelo M0871 para el análisis visual buscando primero con el objetivo de 40x las zonas con células separadas y que presentaban buena tinción. A continuación se observaron con el objetivo de 100x y aceite de inmersión donde se visualizan de color rosáceo los eritrocitos normocrómicos y de color azul los eritrocitos policromáticos. Los micronúcleos aparecen como cuerpos redondos color azul-violeta intenso que ocupan 1/10 a 1/15 parte del eritrocito y no son refringentes.

Para la evaluación genotóxica se determinó la frecuencia de eritrocitos policromáticos micronucleados (EPCMN) en 1000 eritrocitos policromáticos (EPC).

Por otro lado, para la evaluación citotóxica se determinó la frecuencia de eritrocitos policromáticos (EPC) en 1000 eritrocitos normocrómicos (ENC) para obtener el índice (EPC/ENC).

### **Análisis estadístico**

Se realizó el análisis estadístico de los resultados obtenidos mediante el empleo del programa estadístico Graph Pad InStat versión 3.0 usando la prueba de ANOVA y la de comparación múltiple de Tukey-Kramer con una  $p > 0.05$ .

## VII. RESULTADOS

### Frecuencia de EPC

En las tablas 13, 14 y 15 se observan los datos de los EPC en sangre periférica de ratón para los animales obesos con dieta normal, obesos con dieta hipercalórica, y sanos con dieta normal respectivamente. A pesar de que en los lotes experimentales la diferencia entre el tiempo inicial y las 72 horas es bastante amplia, estadísticamente no hay diferencia significativa.

Tabla 13. Promedios (x) de EPC  $\pm$  error estándar medio (e.e) obtenidos a diferentes tiempos para los lotes de animales obesos con dieta normal.

| Tiempo (hrs) | Capslim® 0.37mg/Kg<br>(X) $\pm$ (e.e) | Asenix® 0.75mg/Kg<br>(X) $\pm$ (e.e) | Control de disolvente<br>agua (X) $\pm$ (e.e) |
|--------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---|
| 0            | 20.2 $\pm$ 3.80                       | 19.0 $\pm$ 2.72                      | 31.0 $\pm$ 2.81                               |
| 24           | 22.4 $\pm$ 3.76                       | 21.4 $\pm$ 1.81                      | 45.8 $\pm$ 7.11                               |
| 48           | 27.8 $\pm$ 3.99                       | 30.0 $\pm$ 2.76                      | 37.4 $\pm$ 3.78                               |
| 72           | 27.2 $\pm$ 3.61                       | 13.0 $\pm$ 2.81                      | 19.8 $\pm$ 1.46                               |

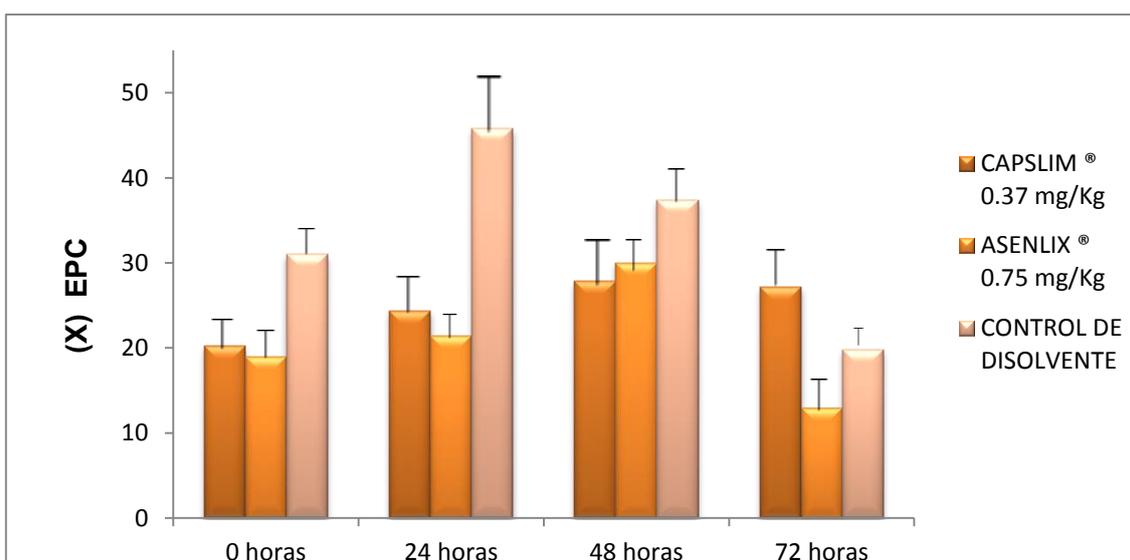


Figura 4. (x)EPC en el estudio de Capslim® para los lotes de animales obesos con dieta normal. Resultados obtenidos mediante el análisis estadístico de ANOVA y la prueba de comparación múltiple de Tukey-Kramer con una  $p > 0.05$ .

Tabla 14. Promedios (x) de EPC  $\pm$  error estándar medio (e.e) obtenidos a diferentes tiempos para los lotes de animales obesos con dieta hipercalórica.

| Tiempo (hrs) | Capslim® 0.37mg/Kg<br>(X) $\pm$ (e.e) | Asenlix® 0.75mg/Kg<br>(X) $\pm$ (e.e) | Control de disolvente<br>agua (X) $\pm$ (e.e) |
|--------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| 0            | 18.0 $\pm$ 2.86                       | 27.0 $\pm$ 0.71                       | 19.8 $\pm$ 4.35                               |
| 24           | 34.4 $\pm$ 13.31                      | 19.8 $\pm$ 1.93                       | 25.6 $\pm$ 1.43                               |
| 48           | 44.0 $\pm$ 15.01                      | 12.2 $\pm$ 2.58                       | 27.0 $\pm$ 4.63                               |
| 72           | 29.8 $\pm$ 3.34                       | 11.0 $\pm$ 2.53                       | 14.8 $\pm$ 3.15                               |

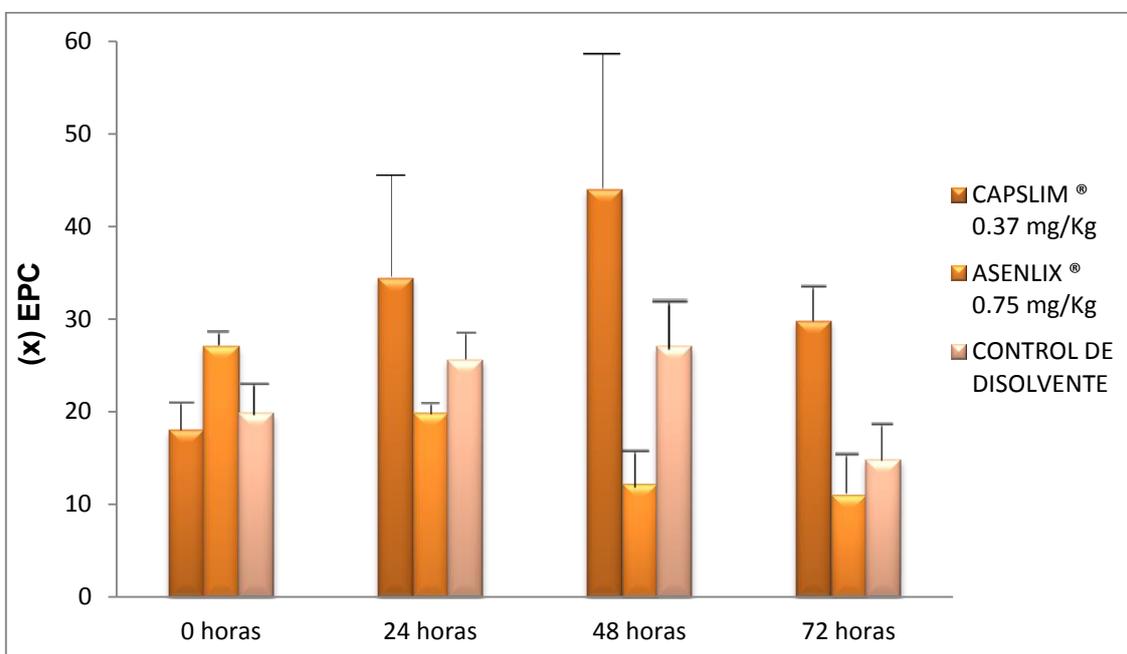


Figura 5. (x)EPC en el estudio de Capslim® para los lotes de animales obesos con dieta hipercalórica. Resultados obtenidos mediante el análisis estadístico de ANOVA y la prueba de comparación múltiple de Tukey-Kramer con una  $p > 0.05$ .

Tabla 15. Promedios (x) de EPC ± error estándar medio (e.e) obtenidos a diferentes tiempos para los lotes de animales sanos con dieta normal.

| Tiempo (hrs) | Capslim® 0.37mg/Kg<br>(X) ± (e.e) | Asenix® 0.75mg/Kg<br>(X) ± (e.e) | Control de disolvente<br>agua (X) ± (e.e) |
|--------------|-----------------------------------|----------------------------------|---|
| 0            | 11.4 ± 1.99                       | 8.4 ± 2.01                       | 14.4 ± 1.86                               |
| 24           | 10.4 ± 2.73                       | 17.0 ± 4.60                      | 24.2 ± 4.49                               |
| 48           | 27.6 ± 7.14                       | 21.8 ± 3.39                      | 27.8 ± 3.04                               |
| 72           | 42.0 ± 6.89                       | 16.0 ± 3.36                      | 23.0 ± 3.43                               |

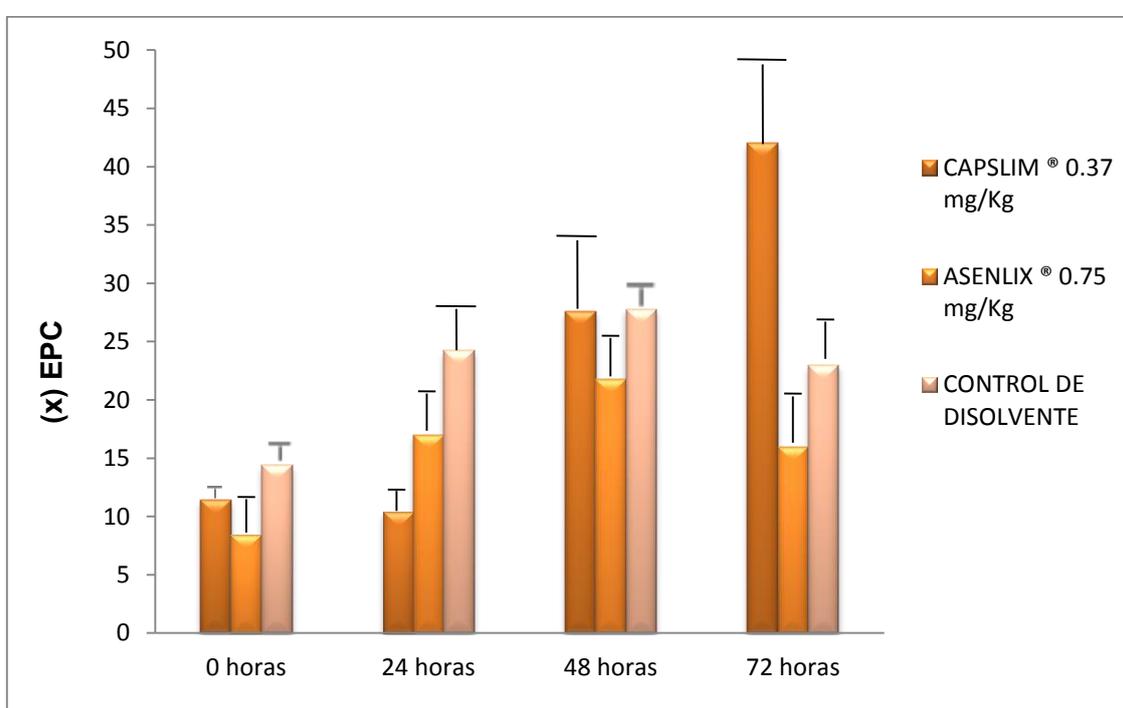


Figura 6. (x)EPC en el estudio de Capslim® para los lotes de animales sanos con dieta normal. Resultados obtenidos mediante el análisis estadístico de ANOVA y la prueba de comparación múltiple de Tukey-Kramer con una  $p > 0.05$ .

### **Frecuencia de EPCMN**

En las tablas 16, 17 y 18 se observan los datos de los EPCMN en sangre periférica de ratón para los animales obesos con dieta normal, obesos con dieta hipercalórica, y sanos con dieta normal respectivamente. Los intervalos entre el tiempo inicial y las 72 horas son estrechos y el análisis estadístico no mostró diferencia significativa.

Tabla 16. Promedios (x) de EPCMN/1000EPC  $\pm$  error estándar medio (e.e) obtenidos a diferentes tiempos para los lotes de animales obesos con dieta normal.

| Tiempo (hrs) | Capslim® 0.37mg/Kg<br>(X) $\pm$ (e.e) | Asenlix® 0.75mg/Kg<br>(X) $\pm$ (e.e) | Control de disolvente<br>agua (X) $\pm$ (e.e) |
|--------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| 0            | 4.2 $\pm$ 1.83                        | 1.0 $\pm$ 0.45                        | 1.4 $\pm$ 0.75                                |
| 24           | 1.0 $\pm$ 0.45                        | 2.6 $\pm$ 0.60                        | 6.0 $\pm$ 0.84                                |
| 48           | 3.8 $\pm$ 0.37                        | 1.2 $\pm$ 0.37                        | 3.4 $\pm$ 1.25                                |
| 72           | 4.8 $\pm$ 1.02                        | 1.0 $\pm$ 0.32                        | 1.8 $\pm$ 0.58                                |

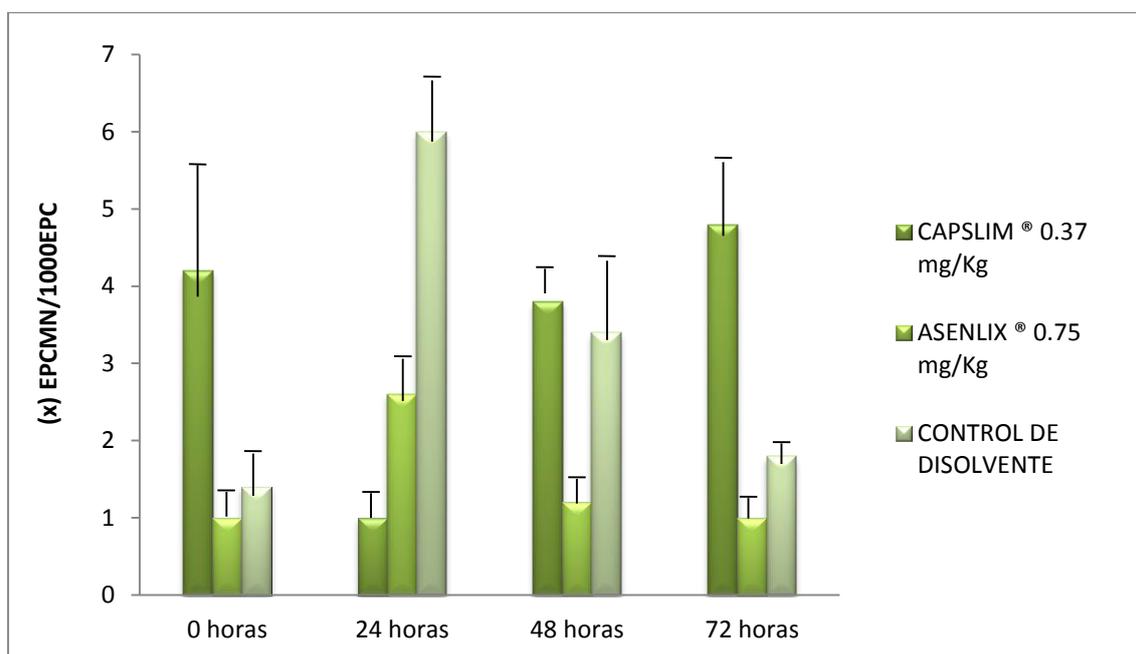


Figura 7. (x)EPCMN/1000EPC en el estudio de Capslim® para los lotes de animales obesos con dieta normal. Resultados obtenidos mediante el análisis estadístico de ANOVA y la prueba de comparación múltiple de Tukey-Kramer con una  $p > 0.05$ .

Tabla 17. Promedios (x) de EPCMN/1000EPC  $\pm$  error estándar medio (e.e) obtenidos a diferentes tiempos para los lotes de animales obesos con dieta hipercalórica.

| Tiempo (hrs) | Capslim® 0.37mg/Kg<br>(X) $\pm$ (e.e) | Asenlix® 0.75mg/Kg<br>(X) $\pm$ (e.e) | Control de disolvente<br>agua (X) $\pm$ (e.e) |
|--------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| 0            | 1.2 $\pm$ 0.58                        | 3.2 $\pm$ 1.24                        | 3.4 $\pm$ 1.08                                |
| 24           | 3.8 $\pm$ 1.62                        | 4.2 $\pm$ 0.80                        | 2.2 $\pm$ 0.97                                |
| 48           | 2.4 $\pm$ 1.12                        | 0.80 $\pm$ 0.58                       | 2.0 $\pm$ 0.32                                |
| 72           | 2.6 $\pm$ 0.68                        | 1.0 $\pm$ 0.32                        | 1.4 $\pm$ 0.51                                |

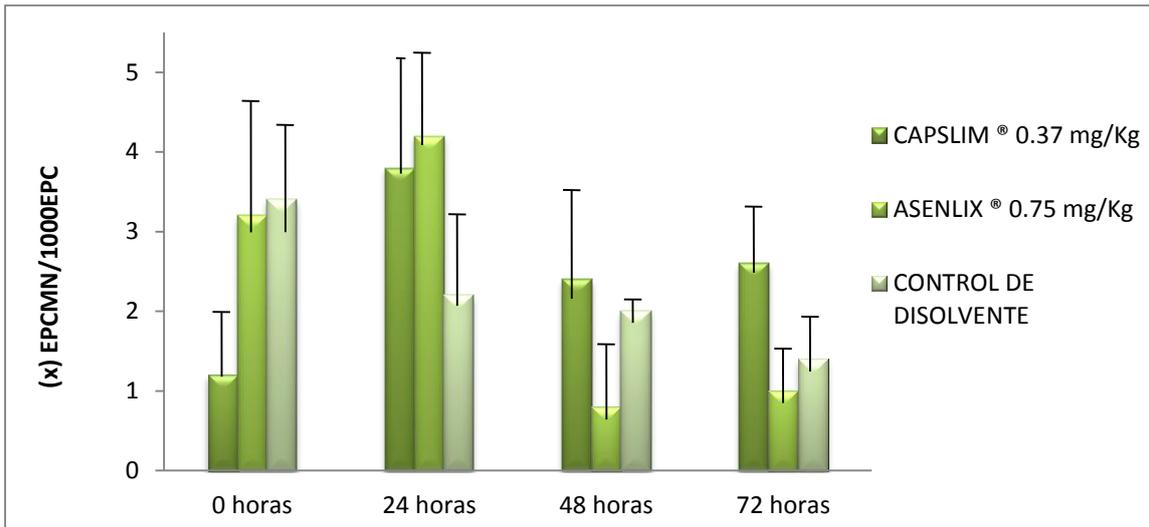


Figura 8. (x)EPCMN/1000EPC en el estudio de Capslim® para los lotes de animales obesos con dieta hipercalórica. Resultados obtenidos mediante el análisis estadístico de ANOVA y la prueba de comparación múltiple de Tukey-Kramer con una  $p > 0.05$ .

Tabla 18. Promedios (x) de EPCMN/1000EPC ± error estándar medio (e.e) obtenidos a diferentes tiempos para los lotes de animales sanos con dieta normal.

| Tiempo (hrs) | Capslim® 0.37mg/Kg<br>(X) ± (e.e) | Asenlix® 0.75mg/Kg<br>(X) ± (e.e) | Control de disolvente<br>agua (X) ± (e.e) |
|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|
| 0            | 1.0 ± 0.32                        | 2.4 ± 0.60                        | 1.0 ± 0.32                                |
| 24           | 2.2 ± 0.80                        | 4.2 ± 1.83                        | 3.6 ± 1.43                                |
| 48           | 2.2 ± 0.86                        | 1.0 ± 0.32                        | 2.0 ± 0.89                                |
| 72           | 5.0 ± 1.92                        | 1.4 ± 0.51                        | 1.4 ± 0.51                                |

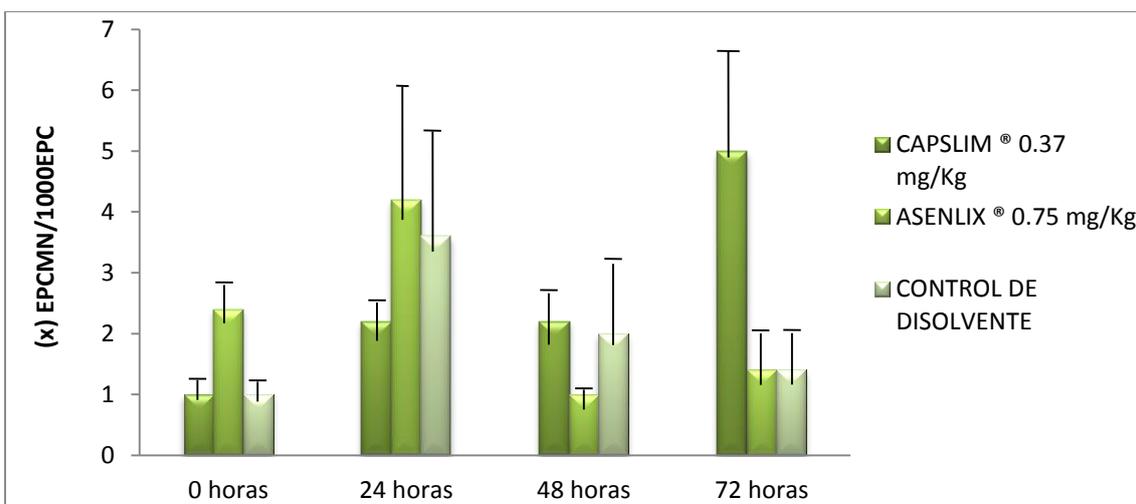


Figura 9. (x)EPCMN/1000EPC en el estudio de Capslim® para los lotes de animales sanos con dieta normal. Resultados obtenidos mediante el análisis estadístico de ANOVA y la prueba de comparación múltiple de Tukey-Kramer con una  $p > 0.05$ .

## Análisis microscópico

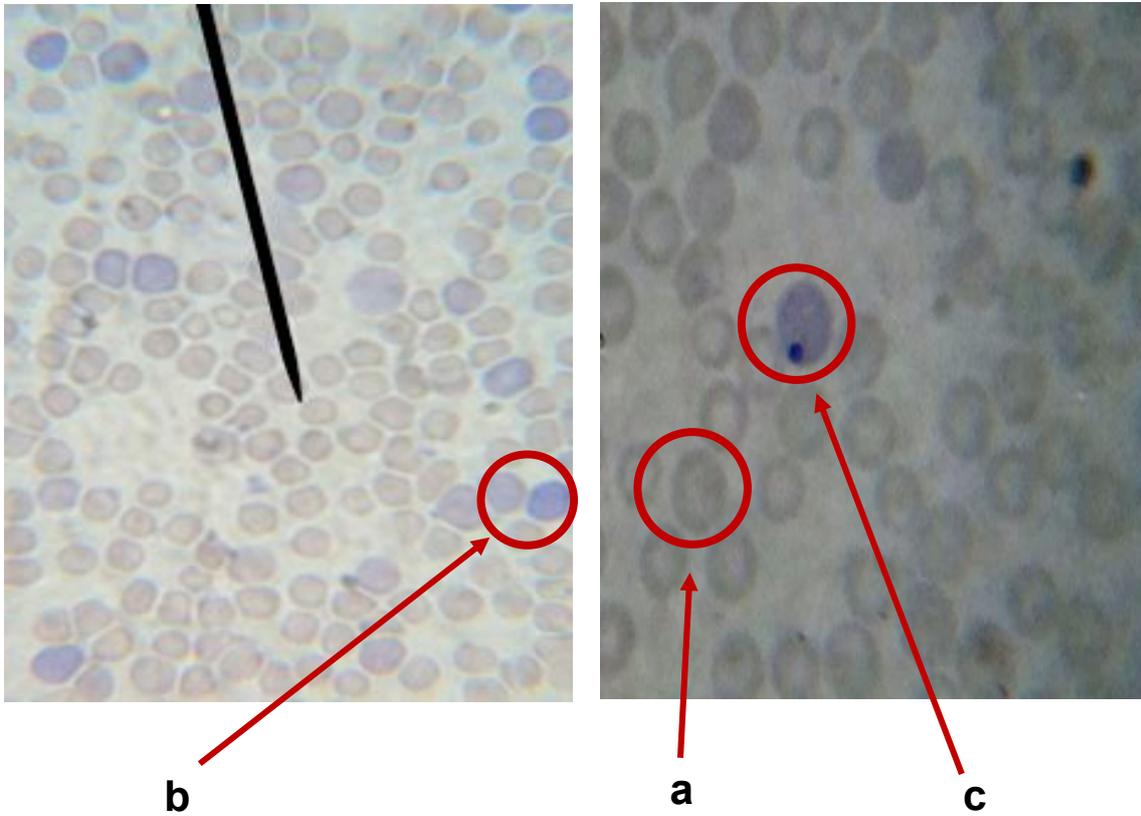


Figura 10. Frotis sanguíneos de ratón (Tinción con Giemsa) vista a 100x. Las flechas indican: a) Eritrocito normocrómico, b) Eritrocito policromático, c) Eritrocito policromático micronucleado. (Fotografía tomada en el Laboratorio L-521, FES-Cuautitlán Campo 1, 2010)

## VIII. DISCUSIÓN

La herbolaria ha sido para la sociedad mexicana un importante recurso que le ha permitido mejorar sus condiciones de salud en muchas de las ocasiones, sin embargo, es bien sabido que muchas plantas, raíces, cortezas, hojas y flores consideradas como benéficas pueden causar graves daños a quienes las consumen; en este tenor, pueden mencionarse diversos remedios herbolarios anunciados para coadyuvar a la disminución de peso y talla y que, por su origen natural son considerados favorecedores a pesar de los continuos reportes de reacciones secundarias graves provocadas por los mismos.

En 1998 la Secretaría de Salud en México estableció al “medicamento herbolario” como un medicamento oficial, definiendo los procedimientos por los cuales debe ser regulado (TORTORIELLO, 2012); a pesar de lo anterior, siguen existiendo compañías que ofrecen productos conocidos como “milagro” y que ponen en riesgo la salud de las personas que los consumen puesto que no cuentan con registro ante la Secretaría de Salud y no llevan a cabo los estudios necesarios para comprobar que no afectan la salud.

Entre los suplementos alimenticios actualmente más empleados como adelgazantes y también con más efectos adversos reportados se encuentra Capslim® que es vendido como la mejor alternativa para adelgazar por contener componentes 100% naturales; no obstante, se han reportado a COFEPRIS diversos casos de reacciones adversas siendo las más leves diarrea y dolor de cabeza mientras que entre las más graves se encuentra el daño hepático; a pesar de las recomendaciones que se han emitido alertando a la población de tales efectos, se continúa consumiendo puesto que, la obesidad no sólo es un inconveniente de proyección de imagen sino también un grave problema de salud pública cuyas cifras incrementan alarmantemente; viéndose actualmente afectados grupos poblacionales que incluyen a los menores debido a la carente alimentación que se les suministra.

Es por esto que la industria farmacéutica redobla sus esfuerzos para mejorar y tratar incluso de personalizar los medicamentos que ayuden a controlar y reducir este grave problema de salud, dándole una mejor calidad de vida a quienes lo padecen.

Es entonces que se resalta la importancia de las evaluaciones que se le apliquen a las sustancias que se espera implementar como fármacos en el tratamiento de la obesidad, entre tales pruebas se encuentran las que evalúan la genotoxicidad, dividiéndose en ensayos *in vitro* e *in vivo* de los cuales, la metodología más utilizada es la de micronúcleos (Krishna; Hayashi, 2000); debido a la relativa sencillez de la prueba, a que la obtención de la muestra es mínimamente invasiva y al bajo costo que representa llevarlo a cabo; además de lo anterior, dicho ensayo es reconocido a nivel mundial como un estudio específico y altamente sensible para la detección de daño al material genético que puede poseer una sustancia y puede aplicarse en ensayos agudos y subcrónicos como el realizado por Sánchez-Lamar, 1999 en dicho estudio se evalúan la genotoxicidad producida por *Phyllanthus orbicularis*, una planta que es utilizada como antiviral; en dicho estudio se reportó que en el tratamiento de 18 horas, todas las dosis de *Phyllanthus orbicularis* tuvieron un incremento significativo de frecuencia de células con micronúcleos respecto al control no tratado; esto nos da una idea de la sensibilidad de la prueba de micronúcleos puesto que las concentraciones que se emplearon del extracto de la planta fueron de 10, 100, 250 y 500 µg/mL.

Es por ello, que el objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto citotóxico y/o genotóxico del suplemento alimenticio Capslim®, empelando la técnica de micronúcleos en sangre periférica de ratón.

Para la realización de este trabajo se sometió a los animales de experimentación (Speakman y colaboradores, 2008), a una dieta empleando en conjunto alimento y un suplemento alimenticio ambos para perro, y una solución de glucosa al 20%; dicha dieta esta reportada en el trabajo de Sotomayor y colaboradores en el 2007 quienes tuvieron como resultado que dicha dieta es una alternativa para lograr la engorda de animales sustituyendo al clenbuterol que se sabe es tóxico para los humanos; en este estudio demostraron mediante la prueba estadística ( $t$ ) con el valor crítico de  $t$  a un nivel de 5% de significancia, que no hubo diferencia significativa en el incremento de peso del grupo de ratones administrados con clenbuterol y el grupo al que se le administró la dieta a prueba. Por lo cual, concluyen que dicha dieta permite incrementar el peso de los animales de experimentación 2 gramos por semana, siendo equivalente a los resultados obtenidos con la ingesta de clenbuterol y sin correr los riesgos de intoxicación que éste último provoca.

La inducción de la obesidad a los ratones; se realizó sólo a seis de los nueve lotes a emplear, dividiéndolos posteriormente en tres lotes con ingesta de dieta equilibrada basada en alimento estándar para ratones; y tres lotes a los que se les continuó dando la dieta alta en calorías; logrando con ello representar los tres principales grupos de personas que consumen los productos adelgazantes; que son:

- Personas sanas o con ligero sobrepeso que ingieren dieta equilibrada. (Lotes de animales sanos con dieta sana).
- Personas con obesidad que ingieren dieta equilibrada. (Lotes de animales obesos con dieta sana).
- Personas con obesidad que continúan ingiriendo dieta alta en calorías. (Lotes de animales obesos con dieta hipercalórica).

La diferencia en las dietas se debe a que, los integrantes de los grupos que consumen productos adelgazantes, se dividen en quienes tratan de comer equilibradamente y aquéllos que continúan una alimentación rica en carbohidratos y grasas, puesto que suponen que con el simple hecho de consumir el producto adelgazante, reducirán la cantidad de tejido adiposo en su organismo.

En el presente estudio no se realizó el pesaje de los animales de experimentación a las 24, 48 y 72 horas que se tomaron las muestras sanguíneas; únicamente se pesaron al adquirirlos y mientras se lograba hubiera una diferencia marcada de peso entre los lotes, previo al experimento, puesto que la finalidad de éste no era comprobar la eficiencia como adelgazante del producto Capslim®.

Para evaluar la citotoxicidad mediante la prueba de micronúcleos se llevó a cabo el conteo de Eritrocitos Policromáticos (EPC) en 1000 eritrocitos totales, este parámetro nos permite evaluar el ciclo celular ya que, de acuerdo con el estudio que llevaron a cabo MacGregor y colaboradores en 1990, el tiempo de vida de un eritrocito en ratón es de 30 días, el lapso que transcurre de la división a la enucleación es de 6 horas y el tiempo de los eritrocitos policromáticos en médula ósea es de 24 horas; razón por la cual, en un estudio efectuado en sangre periférica se requieren 72 horas para contar con un índice estable, pues éste es el tiempo necesario para remover los EPC de médula ósea hacia sangre; por ello el conteo se realiza a las 24, 48 y 72 horas.

En el experimento aquí presentado, los resultados que se obtuvieron se pueden observar en las figuras 4, 5 y 6 en donde se observa que los tres tipos de lotes tratados con Asenlix® mantuvieron un comportamiento constante lo que se equipara con la información que se obtiene de los laboratorios Hormona, que lo producen, donde se indica que a la fecha no se han observado efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis o sobre la fertilidad, (PLM, 2014); además los efectos adversos más graves reportados para este medicamento son insomnio y taquicardia; siendo por mucho, el fármaco más socorrido en nuestro país como lo mencionan Zárate; Saucedo, 2007.

Por otra parte, los lotes administrados con Capslim®, de animales obesos con dieta hipercalórica el máximo de EPC se observó a las 48 horas, mientras que para los animales sanos con dieta normal fue a las 72 horas, tomando en cuenta que la maduración de los eritrocitos dura entre cuatro y siete días (Rodak, 2004), la producción de células policromáticas por la médula ósea y su liberación en sangre periférica se encuentra en los rangos normales, puesto que, para que un compuesto sea considerado citotóxico, deberá alterar de forma estadísticamente significativa la relación EPC/ENC como se presenta en la acción citotóxica de la ifosfamida a una dosis de 60 mg/Kg; como lo reportaron Álvarez y colaboradores en el 2001 así como por Rochas en el 2008, los cuales mostraron en ambos estudios, descensos significativos en la frecuencia de EPC por 1000 células a las 72 horas posterior a la administración, dando ejemplo de un claro efecto citotóxico.

Lo anterior indica que el suplemento alimenticio Capslim® a dosis única de 0.37mg/Kg no presenta citotoxicidad mediante esta prueba, no obstante las altas tasas reportadas de intoxicación por la planta *Thevetia peruviana*; misma que se debe principalmente a su alto contenido de glucósidos cardíacos los cuales entre sus reacciones adversas pueden ocasionar leucocitosis que se define como el incremento del número total de leucocitos, que se presenta como respuesta reactiva del organismo a procesos fisiológicos, inflamatorios o neoplásicos; frecuentemente cuando el consumo es constante o en una dosis elevada. (Aguilar; Maycotte, 2013).

Para evaluar la genotoxicidad se realizó el conteo de los Eritrocitos Policromáticos Micronucleados presentes en 1000 Eritrocitos Policromáticos; esto en razón de que, cuando se produce ruptura cromosómica durante la maduración de los eritrocitos, los fragmentos que quedan rezagados en la mitosis se mantienen fuera del núcleo formando micronúcleos.

En estudios como el realizado por Flores-Maya y colaboradores en el 2013, se deja en claro que la ifosfamida a dosis de 60 mg/Kg, incrementa de forma significativa la presencia de eritrocitos policromáticos micronucleados en sangre, a las 24 horas posterior a su administración. En base a lo anterior, en la figura 7 se observa un comportamiento constante en los lotes administrados con Capslim®, por otra parte, en las figuras 8 y 9 se notan fluctuaciones tanto para los lotes de Capslim® como los de Asenlix® alcanzando puntos máximos a las 72 horas y 24 horas respectivamente; no obstante, no hay diferencia estadísticamente significativa que permita sugerir que Capslim® a dosis única de 0.37mg/Kg genera algún tipo de daño directo al material genético, a través de esta prueba.

Así mismo, se tiene el reporte de la nula actividad carcinogénica, mutagénica ni teratogénica de Asenlix® que está compuesto de clorhidrato de clobenzorex el cual es análogo de la anfetamina aunque es 20 veces menos potente lo cual está en función de su estructura molecular puesto que el clobenzorex tiene una estructura caracterizada por la ausencia de sustitución en el anillo bencénico y la presencia de un sustituyente muy voluminoso en el grupo amino; mientras que por otro lado, la metanfetamina presenta un sustituyente pequeño en el grupo amino lo cual, le brinda el efecto alucinógeno. (Utrilla, 2000).

Los resultados vertidos gracias al presente trabajo de experimentación permiten proponer que se profundice en el estudio del suplemento alimenticio Capslim® incluyendo, además de las evaluaciones citotóxicas y genotóxicas a diversas dosis y tiempos, otros parámetros incluidos los neurobiológicos y endocrinológicos debido al alto contenido de glucósidos cardíacos y las sobredosis que ingieren las personas que lo consumen con la finalidad de bajar de peso.

Esta sugerencia se basa en el hecho de que dicho producto a dosis única de 0.37mg/Kg modificó de forma importante la conducta de los animales de experimentación tornándolos altamente agresivos a diferencia de los animales de los lotes control y lo tratados con Asenlix®; esto se refuerza con los estudios realizados por Millán en el 2010 y Guzmán en el 2012, en los cuales se administraron desde 50 mg/Kg hasta 100 mg/Kg de extracto de *Thevetia peruviana* observando la modificación de la conducta de los animales desde 20 minutos posteriores a la administración, viéndose éstos aletargados y con alteraciones en la respiración; específicamente en la evaluación hecha por Guzmán en el 2012 se asegura que existe efecto neurotóxico causado por *Thevetia peruviana*.

En base a todo lo anteriormente expuesto, es necesario que la regulación de la producción y venta de todos estos productos que dan al consumidor la idea de efectos milagrosos, sea más estricta y se obligue a que se retiren del mercado los productos que sean notificados por la COFEPRIS como peligrosos para la salud de quien los consuma; así mismo, se debe concientizar a la sociedad para que se genere desde la infancia una forma de alimentación balanceada y la cultura de hacerse chequeos médicos rutinarios; esto con la finalidad de reducir los índices de sobre peso y obesidad mórbida, junto con sus complicaciones, que aquejan al mundo actual.

## **IX. CONCLUSIONES**

El suplemento alimenticio Capslim® a una dosis de 0.37mg/Kg en una administración única vía oral no ocasionó el incremento de la frecuencia de EPCMN en ratones de la cepa CD1 mediante la prueba de micronúcleos, lo que sugiere que este producto no es genotóxico bajo estas condiciones.

El suplemento alimenticio Capslim® a una dosis de 0.37mg/Kg administrado por única vez vía oral no ocasionó el incremento del índice EPC/ENC en la prueba de micronúcleos por lo cual no se considera citotóxico en este modelo.

## X. LITERATURA CITADA

- Aguilar García, S. R; Maycotte Luna, Z. “Intoxicación por *Thevetia peruviana* (hueso o codo de fraile). Presentación de un caso”, Revista de la Asociación Mexicana de Medicina, vol. 27, número 4 (2013), pp. 245 – 248
- Álvarez, G.; Madrigal Bujaidar, E.; Dorado, V.; Espinoza Aguirre, J. J.; “Inhibitory effect of naringin on the micronuclei induced by ifosfamide in mouse, and evaluation of its modulatory effect on the Cyp3a subfamily. Mutation Research. (2001), pp. 480 – 481, 171 – 178
- Arellano Montaña, S; Bastarrachea Sosa, R. A; Bourges Rodríguez, H; Calzada León, R; Dávalos Ibañez, A; García García, E; Godínez Gutiérrez, S. A; González Barranco, J; Laviada Molina, H; López Alvarenga; J. C; Mateos Santana Cruz, N; Ovalle Berumen, J. F; Quibrera Infante, R; Rosas Guzmán, J; Torres Tamayo, M; Vázquez Velázquez, V; Villaseñor Ruiz, A; Violante Ortiz, R; Zacarías Castillo, R; Zúñiga Guajardo, S. “La Obesidad en México. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Grupo para el estudio y tratamiento de la Obesidad”, Revista de Endocrinología y Nutrición, vol. 12 (2004), pp. 580 – 587
- Aular de González, Y; Peña, M; Pérez Agreda, J; Díaz, M. “Intoxicación por administración de tabletas de *Thevetia peruviana* como tratamiento para bajar de peso: presentación de un caso”, Revista de Toxicología, vol. 20 (2003), pp. 221 – 223

- Bowie, Janice V; Juon, Hee-Soon; Cho, Juhee; Rodríguez, Elisa M, “Factors Associated With Overweight and Obesity Among Mexican Americans and Central Americans: Results From the 2001 California Health Interview Survey”. Preventing Chronic Disease. Public Health Research, Practice and Policy, vol. 4 (2007), pp. 1 – 17
- Caballero Rendón, Javier, “Tratamiento farmacológico de la obesidad”, Revista Paceyña de Medicina Familiar, vol. 3 (2006), pp. 26 – 32
- Castellón Fonseca, Guadalupe Francisco Javier; García Zalvidea, José Luis Máximo, “Proposición con punto de acuerdo con relación a la venta de los productos Capslim® en nuestro país”, Gaceta del Senado; (2008), pp. 1 – 4
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM.  
[http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/asenlix\\_capsulas/70/101/46649/14](http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/asenlix_capsulas/70/101/46649/14)  
 Consultado 27/03/2015
- Flores Maya, S.; Barrera Escorcia, H.; Frausto Cornejo, A.; Chávez Vázquez, D. E.; Hernández Cruz, A. C.; Herrera Valdéz, V. M.; Nájera Peña, L. I. “Efectos citogenéticos de la fórmula comercial de una tableta antigripal en los eritrocitos de sangre periférica de ratón árabe (*Mus musculus linnaeus*, 1758), BIOCYT; (2013), pp. 388 – 397
- Farmacovigilancia, el proceso paso a paso  
<http://farmacovigilancia.org.mx/media/Leon%2004%20CARMEN%20BE CERRIL%20MEXICO.pdf>, 2010 Consultado el 15 de enero de 2011

- Ganong, W. F. “Fisiología Médica”, El Manual Moderno, 20ª edición (2006), pp. 225 – 242, 292 – 297
- Gardner, D. G; Shoback, D. “Endocrinología básica y clínica de Greenspan”, El Manual Moderno, 7ª edición (2008), pp. 841 – 861
- Hauner Hans; Bramlage, Peter; Lösch, Christian; Steinhagen-Thiessen, Elisabeth; Schunkert, Heribert; Wasem, Jürgen; Jöckel, Karl-Heinz; Moebus, Sussanne, “Prevalence of obesity in primary care using different anthropometric measures – Results of the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS)”, BMC Public Health, vol. 8 (2008), pp. 1 – 12
- Kaga, Toshihiro; Invi, Akio; Okita, Minoru; Asakawa, Akihiro; Ueno, Naohiko; Kasuga, Masato; Fujimiya, Mineko; Nishimura, Noriyasu; Dobashi, Rika; Morimoto, Yasua; Liu, I-Min; Cheng, Juai-Tang., “Modest Overexpression of Neuropeptide Y in the Brain Leads to Obesity After High-Sucrose Feeding”, DIABETES, vol. 50 (2001), pp. 1206 – 1210
- Kilicarsian, Alpasian; Isildak, Mehlika; SainGoven, Gulay; Oz, S. Gul; Durusu Tannover, Mine; Duman A. Erkan; Sarachasi, Osman; Sozen, Tumay, “Demographic, Socioeconomic and Educational Aspects of Obesity in an Adult Population”, vol. 98 (2006), pp. 1313 – 1317
- Kopelman, P. G; Grace, C, “New Thoughts on Managing Obesity”, Gut, vol. 53 (2004), pp. 1044 – 1053

- Krishna, Gopala; Hayashi, Makuto, “In vivo rodent Micronucleus assay: protocol, conduct and data interpretation”. ELSEVIER Mutation Research, vol. 455 (2000), pp. 155 – 166
- LeBacquer, Olivier; Petrovlakis, Emmanuel; Paglialunga, Sabina; Poulin, Francis; Richard, Denis; Cianflone, Katherine; Sonenberg, Nahum., “Elevated sensitivity to diet-induced obesity and insuline resistance in mice lacking 4E-BP1 and 4E-BP2”, The Journal of Clinical Investigation, vol. 117 (2007) pp. 387 – 396
- MacGregor, J. T.; Werth, C. M.; Henika, P. R.; Shelby, M. D. “The *in vivo* erythrocyte micronucleus test: Measurement at steady state increases assay efficiency and permits integration with toxicity studies” Fundamental and Toxicology (1990), pp. 513 – 522
- Manascero Gómez, A. R. “Hematología herramienta para el diagnóstico: atlas de morfología celular, alteraciones y enfermedades relacionadas” Editorial CEJA, 1ª edición (2003), pp. 97 – 98
- Mankar, Manasee; Joshi, Radhika S; Belsare, Prajakta V; Jog, Maithili M; Watre, Milind G, “Obesity as a Perceived Social Sign”, PLoDONE, vol. 3 (2008), pp. 1 – 7
- Medicina Tradicional Mexicana, catálogo UNAM <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/medicina/index.php>, 2009 Consultado el 15 de enero de 2011

- Nájera Medina, O; González Torres, M. C; Rodríguez Cruz, L; Victorino Hipólito, C. “Sobrepeso y Obesidad en población adulta de dos centros comunitarios de salud de la Ciudad de México”, Revista Biomédica, vol. 18 (2007), pp. 154 – 160
- Nieto Gatica, G. A. “Estudio de la genotoxicidad de nanopartículas de plata en fase almidón en un ensayo agudo y subcrónico en ratones CD1”, FES CUAUTITLAN, UNAM, (2011), pp. 12 – 56
- O’Rahilly, S; Tarooqi, I. S. “Genetics of obesity”, Philosophical Transactions of the Royal Society B; vol. 361, pp. 1095 – 1105
- Obesidad, clasificación en base al IMC [www.mejorestilodevida.net](http://www.mejorestilodevida.net), 2010 Consultado el 15 de noviembre de 2010
- Obesidad, clasificación etiológica [www.apuntesmedicos.net](http://www.apuntesmedicos.net), 2002 Consultado el 12 de noviembre de 2010
- Olaiz, G; Rojas, R; Barquera, S; Shamah, T; Aguilar, C; Cravioto, P; De la Paz López, M; Hernández, M; Tapia, R; Sepúlveda, J. “Encuesta Nacional de Salud”, Instituto Nacional de Salud Pública. Tomo 2 (2000), pp. 1 – 140

- Ong, Ken K; Northstone, Kate; Wells, Jonathan CK; Rubin, Carol; Ness, Andy R; Golding, Jean; Dunger, David B., “Earlier Mother’s Age at Menarche Predicts Rapid Infancy Growth and Childhood Obesity”. PLoSMedicine, vol. 4(2007), pp. 737 – 742
- Pietiläinen, Kirsi H; Kaprio, Jaakko; Borg, Patrik; Plasqui, Guy; Yki-Järvinen, Hannele; Kujala, Urho; Rose, Richards J; Westerterp, Klaas R; Rissanen, Aila, “Physical inactivity and obesity: A vicious circle”. NIH Public Access Author Manuscript, (2008), pp. 1 – 16
- Pryke, Rachel; Docherty, Andrea., “Obesity in primary care: evidence for advising weight constancy rather than weight loss in unsuccessful dieters”, British Journal of General Practice, (2008) pp. 112 – 117
- Redondo Ocegueda, J. A. “Estudio genotóxico de nanopartículas de plata en fase proteica en un ensayo agudo y subcrónico en ratones CD1”, FES CUAUTITLAN, UNAM, (2011), pp. 11 – 58
- Rocha, Y. “Estudio genotóxico mediante la prueba de micronúcleos del compuesto Tioformolínico LQM319”, FES CUAUTITLAN, UNAM, (2008)
- Rodak, F. B. “Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas” Médica Panamericana. 2ª. Edición. (2004) pp. 206 – 211

- Sánchez-Lamar, A; Flores, M. “Genotoxicidad de *Phyllanthus orbicularis* evaluada mediante el ensayo de micronúcleos en células de ovario de hámster chino” Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas, (1999) pp. 22 – 23
- Santosa, Silvia; Hensrud, Donald D; Votruba, Susanne B; Jenser, Michael D., “The influence of sex and obesity phenotype on meal fatty acid metabolism before and after weigh loss”. NIH Public Acces Author Manuscript, (2005) pp. 1 – 15
- Speakman, J; Hambly, C; Mitchell, S; Król, E., “Contribución de los modelos animales al estudio de la obesidad” The International Journal of Laboratory Animal Science and Welfare, vol 42 (2008) pp. 413 – 432
- Schmid, W., “The Micronucleus Test”. ELSEVIER Mutation Research, vol. 31 (1975), pp. 9 – 15
- Schulte, Paul A; Wagner, Gregori R; Ostry, Aleck; Blanciforti, Laura A; Cutlip, Robert G; Krajnak, Kristine M; Luster, Michael; Munson, Albert E; O’Callaghan, James P; Parks, Christine G; Simeanova, Petia P; Miller, Diane B, “Work, Obesity and Occupational Safety and Health”, American Journal of Public Health, vol. 97 (2007) pp. 428 – 436
- Seo, Dong-Chul; Torabi, Mohammad, R., “Racial/Ethnic Differences in Body Mass Index Morbidity and Atitudes toward Obesity among U. S. Adults”, Journal of the National Medical Association, vol. 98 (2206), pp. 1300 – 1308

- Sotomayor, Renata; Pérez, Pilar; Ortíz, Naytzé; Gutiérrez, Alejandro., “Alternativa al uso del Clenbuterol para la engorda de animales”. Colegio Marymount, (2007), pp. 1 – 10
- Suplementos Alimenticios, lo que debes saber. <http://www.cofepris.gob.mx/Paginas/Suplementos%20Alimenticios>, 2010 Consultado el 15 de enero de 2011.
- Thomas, Samantha L; Hyde, Jim; Karunaratne, Asuntha; Kausman, Rick; Komesaroff, Paul A, “They all work... when you stick to them: A qualitative investigation of dieting, weight loss, and physical exercise, in obese individuals”, Nutrition Journal, vol. 7 (2008), pp. 1 – 6
- Tortoriello Romero, J. P; Ortíz Gutiérrez, S; Cuevas Saldaña, E; Monge González, A. O., “Análisis químico-farmacológico para determinar la presencia de compuestos de *Thevetia peruviana* en productos comerciales con supuestas propiedades reductoras de peso” XXIII Congreso de Investigación CUAM-ACMor, (2012)
- Utrilla Miranda, M. P., “Aspectos farmacológicos de las anfetaminas” Ars Pharmaceutica, vol.41 (2000), pp. 67 – 77
- Vargas Ancona, L; Bastamaclea Sosa, R; Laviada Molina, H; González Barranco, J; Ávila Rosas, H, “Obesidad. Consenso”, McGraw-Hill Interamericana, (2002), pp. 1 – 224

- Von Ledebur, M; Schmid, W, “The Micronucleus Test. Methodological Aspects”. ELSEVIER Mutation Research, vol. 19 (1973), pp. 109 – 117
- Wilborn, Colin; Beckham, Jaqueline; Campbell, Billi; Harvey, Travis; Galbreath, Melyn; LaBounty, Paul; Nassar, Erika; Wismann, Jennifer; Kreider, Richard, “Obesity: Prevalence, Theories, Medical Consequences, Management, and Research Directions”, Journal of the International Society of Sports Nutrition, vol. 2 (2005), pp. 4 – 25
- Zárate, A; Saucedo, R., “Fármacos utilizados para la obesidad”, Acta Médica Grupo Ángeles, vol. 5 (2007), pp. 166 – 167