



**REVISIÓN SISTEMÁTICA: INHIBIDORES DE LA LIPASA PANCREÁTICA COMO  
ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO FRENTE A LA OBESIDAD**

**MARÍA ANGÉLICA CASTILLO CELIS  
BRIGGYTH KATHERINE ROJAS CLAVIJO**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO  
TRABAJO DE GRADO  
BOGOTÁ D.C., 07 DE NOVIEMBRE DE 2018**



**REVISIÓN SISTEMÁTICA: INHIBIDORES DE LA LIPASA PANCREÁTICA  
COMO ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO FRENTE A LA OBESIDAD**

**MARÍA ANGÉLICA CASTILLO CELIS**

**BRIGGYTH KATHERINE ROJAS CLAVIJO**

**Johanna Marcela Moscoso MSc.**

**Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca-UCMC**

**Asesora interna**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO**

**TRABAJO DE GRADO**

**BOGOTÁ D.C., 07 DE NOVIEMBRE DE 2018**

*Dedicamos este trabajo principalmente a Dios por ser nuestro guía y fortaleza. A nuestros padres y hermanos por ser un apoyo constante e incondicional, por nunca dudar de nuestras capacidades y ser nuestro motor para lograr cumplir todos nuestros propósitos a lo largo de nuestras vidas.*

## **AGRADECIMIENTOS**

En el transcurso y desarrollo de nuestro proyecto de grado son muchas las personas que han contribuido a que lográramos concluirlo con éxito. En este espacio queremos exaltar y agradecerle a cada una de ellas por su aporte.

Primeramente, agradecerle a Dios por permitirnos llegar hasta este punto y ponernos en el camino las herramientas necesarias para lograr la finalización de este trabajo.

A nuestras familias, por siempre impulsarnos a seguir adelante, por no dejarnos desfallecer y por confiar plenamente en nuestras capacidades.

Agradecemos de manera especial, al profesor Fabián López de la Universidad Nacional de Colombia, quien nos impulsó a empezar este proyecto, a pesar de los obstáculos que se nos presentaron, su apoyo fue incondicional.

A la profesora Gabriela Arévalo de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, por asesorarnos en los primeros pasos de la elaboración de este trabajo, por aportar su disposición y conocimientos.

De igual forma, agradecer inmensamente a la profesora Johanna Moscoso de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, quien muy amablemente se encargó de asesorarnos en la parte final de nuestro proyecto y ofrecernos su experiencia, tiempo y dedicación.

Por último, pero no menos importante a mi compañera, persona que se desempeñó con gran destreza, constancia y sobre todo paciencia. Por ser un apoyo en este largo y arduo camino. También por su excelente trabajo en equipo que fue lo que principalmente nos permitió terminar el proyecto de manera exitosa.

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN .....	10
INTRODUCCIÓN .....	12
OBJETIVOS .....	15
<b>1. ANTECEDENTES</b> .....	16
<b>2. MARCO TEÓRICO</b> .....	23
2.1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD .....	23
2.2 CAUSAS DE LA OBESIDAD .....	25
2.2.1 DISMINUCIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA .....	26
2.2.2 MALOS HÁBITOS DE ALIMENTACIÓN .....	26
2.2.3 GENÉTICA .....	27
2.2.4 CONDICIONES SOCIALES Y ECONÓMICAS .....	28
2.2.5 MEDICAMENTOS .....	29
2.2.6 MALOS HÁBITOS DE SUEÑO .....	31
2.2.7 DISRUPTORES ENDOCRINOS.....	32
2.2.8 DAÑOS PSICOLÓGICOS.....	33
2.3. CONSECUENCIAS DE LA OBESIDAD .....	34
2.3.1 ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES .....	35
2.3.2 DIABETES MELLITUS (DM).....	37
2.3.3 RESISTENCIA A LA INSULINA.....	38
2.3.4 CÁNCERES.....	39
2.3.5 DISLIPIDEMIAS .....	40
2.4 EPIDEMIOLOGÍA .....	42
2.5 LEY DE LA OBESIDAD.....	43
2.6 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD.....	44
2.7 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA OBESIDAD .....	46
2.8 LIPASA PANCREÁTICA .....	47
2.9 LA LIPASA PANCREÁTICA COMO DIANA TERAPÉUTICA .....	49
2.10 INHIBIDORES DE LA LIPASA PANCREÁTICA.....	50
2.10.1 Extractos de plantas, árboles y frutas (flavonoides) .....	50
2.10.1.1 Las proteínas hidrofóbicas en los tilacoides: .....	51
2.10.1.2 El gel de Aloe vera: .....	52
2.10.1.3 Plantas usadas en la medicina tradicional tailandesa:.....	53

2.10.1.4	<i>Cuadraria Tricuspidata</i> :	55
2.10.1.5	Flavonoides:	57
2.10.1.6	El <i>Pinhão</i>	58
2.10.1.7	El aceite esencial de <i>Rhaponticum acaule</i>	59
2.10.1.8	El té ( <i>Camellia sinensis</i> ):	59
2.10.1.9	<i>Cosmos caudatus</i> .	59
2.10.1.10	Citrolive:	60
2.10.1.11	<i>Diospyros kaki fruit</i> y <i>Citrus unshiu peel</i> (PCM)	60
2.10.1.12	El tratamiento de arroz integral germinado (GBR)	61
2.10.2	Bacterias	62
2.10.2.1	<i>Lactobacillus gasseri</i> (LG2055)	62
2.10.2.2	El factor adipocito inducido por ayuno o la proteína angiopoyetina tipo 4 (Fiaf/ANGPTL4)	63
2.10.2.3	Microbiota intestinal	64
2.10.3	Endófitos en plantas	64
2.10.3.1	<i>Viola odorata</i>	64
2.10.4	HERRAMIENTAS COMPUTACIONALES PARA EL DISEÑO DE FÁRMACOS INHIBIDORES DE LIPASA PANCREÁTICA	66
<b>3.</b>	<b>DISEÑO METODOLÓGICO</b>	<b>67</b>
3.1	Tipo de estudio:	67
3.2	Universo:	67
3.3	Población	67
3.4	Muestra:	67
3.5	Criterios de inclusión	68
3.6	Criterio de exclusión	68
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>70</b>
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>74</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>79</b>
	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>80</b>

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Clasificación de la obesidad según la OMS .....	23
<b>Tabla 2.</b> Diferencias entre Sobrepeso y Obesidad.....	24
<b>Tabla 3.</b> Tratamientos y medicamentos que favorecen al aumento de peso.....	30
<b>Tabla 4.</b> Factores que desencadenan las dislipidemias secundarias .....	41
<b>Tabla 5.</b> Medicamentos antiobesidad aprobados por la FDA.....	44
<b>Tabla 6.</b> Mecanismos de acción de los medicamentos antiobesidad .....	45
<b>Tabla 7.</b> Porcentaje de inhibición del Gel de Aloe Vera contra enzimas clave .....	53
<b>Tabla 8.</b> Plantas usadas en la medicina tradicional tailandesa con mayor porcentaje de inhibición de la LP .....	55
<b>Tabla 9.</b> Actividad antiobesidad (IC 50 µg/ml) de hongos endofíticos aislados de V. Odorata.....	66
<b>Tabla 10.</b> Primera filtración .....	68
<b>Tabla 11.</b> Segunda Filtración .....	68
<b>Tabla 12.</b> Artículos seleccionados .....	71

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Causas de la Obesidad .....	25
<b>Figura 2.</b> Patrón de herencia de la mutación c.104-106 del TCA detectada en el gen de la leptina .....	28
<b>Figura 3.</b> Número de horas de sueño desde el nacimiento hasta la vejez .....	31
<b>Figura 4.</b> Funcionamiento de los disruptores endocrinos.....	32
<b>Figura 5.</b> Porcentaje de frecuencia de los trastornos psicológicos de las personas obesas con respecto a las no obesas. ....	34
<b>Figura 6.</b> Obesidad y sus complicaciones. ....	35
<b>Figura 7.</b> Anormalidades que aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares en personas con sobrepeso/obesas.....	36
<b>Figura 8.</b> Relación entre la Obesidad y la resistencia a la insulina .....	38
<b>Figura 9.</b> Trece tipos de cáncer asociados al sobrepeso y la obesidad .....	39
<b>Figura 10.</b> Porcentaje de obesidad en la población de 18 a 64 años 2005-2010 .....	43
<b>Figura 11.</b> Estructura de la lipasa .....	47
<b>Figura 12.</b> Integración del metabolismo de los lípidos. ....	49
<b>Figura 13.</b> Estructura de una célula vegetal señalando la localización de los tilacoides.....	51
<b>Figura 14.</b> Hojas de aloe vera recién cortadas. ....	52
<b>Figura 15.</b> Frutos de <i>Cudrania tricuspidata</i> en su estado inmaduro y maduro. ....	56
<b>Figura 16.</b> a. Porcentaje de inhibición de la LP por los frutos de <i>Cudrania tricuspidata</i> en su estado inmaduro y maduro. b. Contenido total de Flavonoides de los frutos de <i>Cudrania tricuspidata</i> en su estado inmaduro y maduro.....	56
<b>Figura 17.</b> Isoflavonoide 6,8-diprenilgenisteína de <i>Cudrania tricuspidata</i> .....	57
<b>Figura 18.</b> Efecto antiobesidad y antidiabetes de los flavonoides y sus efectos posteriores en los músculos esqueléticos, el hígado y el páncreas. ....	58
<b>Figura 19.</b> Inhibición de la LP por PCM en comparación con el Orlistat.....	61
<b>Figura 20.</b> Efecto de la ingesta de leche fermentada que contiene <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 (LG2055) en la excreción de grasa fecal en humanos.....	62

<b>Figura 21.</b> Mecanismo propuesto de los cambios en el eje hormonal del intestino por la microbiota intestinal. ....	63
<b>Figura 22.</b> Moléculas de plomo en unión con el sitio activo de la Lipasa Pancreática..	66
<b>Figura 23.</b> Clasificación por tema de los artículos seleccionados .....	70



**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**BACTERIOLOGÍA y LABORATORIO CLÍNICO**

***REVISIÓN SISTEMÁTICA: INHIBIDORES DE LA LIPASA PANCREÁTICA COMO  
ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO FRENTE A LA OBESIDAD***

**RESUMEN**

La obesidad es una enfermedad crónica con gran prevalencia en el mundo, la cual es característica por un aumento de la grasa corporal, lo que puede llegar a ser un factor de riesgo para varias enfermedades asociadas como la diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y diversos tipos de cánceres; en adultos ésta se clasifica de acuerdo al Índice de masa corporal (IMC). Actualmente una de las estrategias para la lucha contra la obesidad es la creación de medicamentos que tengan como objetivo la inhibición de la lipasa pancreática (LP) o también llamada glicerol-éster hidrolasa, debida a que, se ha llegado a comprobar que su inhibición es de gran ayuda para dar solución a este problema, ya que, ésta es una enzima que cataliza los enlaces de ésteres de los triglicéridos; al inactivar esta enzima los triglicéridos no van a ser catalizados y el epitelio intestinal no podrá absorber las grasas para su posterior almacenamiento en el organismo.

El Orlistat es el único medicamento contra la obesidad avalado por la Food and Drug Administration (FDA) que inhibe la LP, pero causa graves efectos secundarios a nivel gastrointestinal. Se realizó una revisión sistemática teniendo en cuenta artículos de la base de datos Pubmed Central (PMC) y se logró evidenciar algunas alternativas de posibles tratamientos para la obesidad que inhiban la LP y que generan menos efectos adversos que los medicamentos actualmente utilizados.

**Palabras Claves:** Obesidad, Inhibición, Lipasa pancreática, Tratamientos, Orlistat.

## ABSTRACT

Obesity is a chronic disease with great prevalence in the world, which can become a risk factor for several diseases associated with diabetes mellitus, cardiovascular diseases and other types of cancers; in adults it is classified according to the Body Mass Index (BMI). Currently, one of the strategies for the fight against obesity is the creation of drugs that aim to inhibit the pancreatic (LP) or also called glycerol-ester hydrolase, due to which, it has been reached a test that inhibition of great help to solve this problem, since this is an enzyme that catalyzes the triglyceride ester bonds; When this enzyme is inactivated, the triglycerides will not be catalyzed and the intestinal epithelium will not be able to absorb fats for later storage in the body.

Orlistat is the only anti-obesity medication endorsed by the Food and Drug Administration (FDA) that inhibits LP, but causes gastrointestinal side effects. A systematic review was carried out taking into account articles from the Pubmed Central database (PMC) and it was possible to demonstrate some alternatives of possible treatments for obesity that inhibit LP and that generate fewer adverse effects than the drugs currently used.

**Keywords:** Obesity, Inhibition, Pancreatic Lipase, Treatments, Orlistat.

Estudiantes: María Angélica Castillo Celis - Briggith Katherine Rojas Clavijo

Docente: Johanna Marcela Moscoso

Institución: Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca Agosto de 2018

## INTRODUCCIÓN

La obesidad ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “el acúmulo anormal o excesivo de grasa que afecta significativamente la salud”<sup>1</sup>. Actualmente es una patología que preocupa al mundo entero, dado que en los últimos años se ha llegado a duplicar el número de casos, por lo que el índice de morbilidad y mortalidad aumentan con su paso. Esta es considerada como una enfermedad crónica, la cual puede llegar a asociarse con varias patologías como lo son la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, algunos tipos de cáncer, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, y también se ha visto una relación directa de la obesidad con el síndrome de ovario poliquístico o problemas de fertilidad<sup>1</sup>.

Anteriormente se consideraba a esta enfermedad como exclusiva de los países del primer mundo, lo cual ha cambiado en los últimos años, llegando a afectar a todo el mundo. Datos de la OMS reportan cerca de 1900 millones de adultos con sobrepeso, de los cuales 650 millones sufren de obesidad y 41 millones de niños menores de cinco años tienen sobrepeso u obesidad<sup>1,2</sup>.

Se ha visto una gran preocupación debido al aumento excesivo de los casos de obesidad y los trastornos metabólicos que esta enfermedad conlleva, según la OMS “la mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad matan a más personas que el bajo peso”<sup>1</sup>. Se considera que este gran aumento es debido al estilo de vida y hábitos alimenticios, puesto que la cantidad de comidas rápidas que en la actualidad se comercializan es alarmante, lo que no se ve equilibrado con actividad física, ya que el sedentarismo también está en aumento, la obesidad no solo afecta a las personas en la parte física, sino también psicológica y financiera<sup>3</sup>.

Algunos de los tratamientos de la obesidad resultan inefectivos, debido a que las bases de la terapia siguen siendo las mismas que hace años y los pacientes tienen una recurrencia a ésta, por lo que se requiere un compromiso psicoemocional para mantener el proceso, junto a una educación nutricional (alimentación baja en calorías y grasas) y cambios de rutina (actividad física permanente)<sup>4,5</sup>.

Por lo tanto, con el frecuente fracaso de las terapias convencionales se tomó como medidas de intervención, en algunos otros casos un tratamiento farmacológico para lograr la disminución de peso corporal, a causa de que se ha encontrado que solo entre un 5 y 10% de los pacientes pueden lograr mantenerse en una pérdida de peso constante después del cambio de estilo de vida o tratamiento farmacológico. Por lo anterior se ha planteado buscar otras alternativas de tratamiento para esta enfermedad que afecta a muchas personas a nivel mundial, entre una de las modalidades de tratamiento que producen mejores resultados y más sostenibles se encuentran son los suplementos a partir de extractos de plantas<sup>6</sup>.

La LP o también llamada glicerol-éster hidrolasa es una enzima que cataliza la ruptura de los enlaces de ésteres de los triglicéridos, ésta tiene como estructura 8 cadenas que forman láminas beta, estas cadenas están conectadas por hélices alfa<sup>7</sup>. Tiene como función degradar las grasas de los alimentos que hacen su recorrido por el sistema digestivo hasta llegar al intestino delgado, allí se libera la enzima y ayuda a hidrolizar los enlaces éster de los triglicéridos convirtiéndolos en diglicéridos, monoglicéridos y posteriormente en ácidos grasos libres que pueden ser absorbidos por el intestino delgado y a su vez ser utilizados para el normal funcionamiento del cuerpo humano. Cuando la persona tiene más consumo de grasas que pérdida energética, estos lípidos se acumulan como tejido adiposo, lo cual en exceso ocasiona la obesidad<sup>7</sup>.

La inhibición de la LP es una de las estrategias actuales en la lucha contra la obesidad. Actualmente el único fármaco aprobado por la FDA, que actúa sobre la LP y usado en el tratamiento de la obesidad, es el Orlistat. Este fármaco inactiva la LP a través de un mecanismo covalente, es decir, se une en el sitio catalítico de la LP a través de un enlace covalente con la serina 152 (Ser152). Dado que es un mecanismo de inactivación y no un mecanismo de inhibición reversible, los efectos secundarios del Orlistat son más severos, dentro de los cuales se incluyen: heces grasosas, incremento de la flatulencia, incontinencia fecal y trastornos en la absorción de vitaminas liposolubles, entre otros<sup>8,9,10</sup>.

Con este proyecto se busca generar conciencia acerca de los graves problemas que conlleva sufrir de obesidad y de los grandes peligros que se pueden generar a raíz de ésta,

a su vez se espera que las personas traten de mejorar sus hábitos alimenticios e implementen actividades físicas, puesto que, es una enfermedad que está afectando a la población mundial de manera exponencial.

También, se espera que más personas conozcan de este tema y de la gran importancia que tiene actualmente la inhibición de la LP como posible estrategia para combatir esta enfermedad, del mismo modo que se puedan generar más investigaciones a futuro para que se desarrollen nuevas e innovadoras soluciones de tratamientos que puedan contrarrestar los efectos adversos que tienen actualmente algunos medicamentos.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Hacer una revisión sistemática de las diferentes estrategias de inhibición de la lipasa pancreática como blanco molecular en el tratamiento para la obesidad.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Desarrollar una revisión bibliográfica acerca de la obesidad y cómo ésta actualmente se maneja en el mundo, por medio de una búsqueda de artículos científicos.
- Analizar cuáles son los diferentes tratamientos que se usan actualmente para la obesidad y qué mecanismos de acción utilizan.
- Hacer una comparación crítica de las diferentes alternativas no convencionales de tratamientos para la obesidad que se encuentran en desarrollo basados en la inhibición de la lipasa pancreática.

## 1. ANTECEDENTES

A mediados de los años ochenta, los investigadores de Roche desarrollaron el Orlistat, un producto semisintético de la lipstatina de la bacteria *Streptomyces toxytricini*. El cual es un inhibidor potente y selectivo de la LP, enzima responsable del fraccionamiento de las grasas en pequeñas partículas para que estas puedan ser absorbidas por el epitelio intestinal. No actúa sobre amilasa, tripsina, quimiotripsina y fosfolipasas<sup>11</sup>.

Xenical nombre comercial de Orlistat 120 mg, fue aprobado como un producto recetado por la FDA en 1999 para el control de la obesidad junto con una dieta baja en calorías y para reducir el riesgo de recuperar peso después de la pérdida de peso previa<sup>12</sup>.

En el 2000 Yamamoto<sup>13</sup> y su equipo realizaron un estudio que tenía como objetivo investigar los efectos inhibidores de CT-II, extracto de Nomame Herba (Una planta leguminosa cultivada en Japón y China), sobre la actividad de la lipasa in vitro y sobre la obesidad en ratas alimentadas con una dieta alta en grasas in vivo. Se realizaron en mediciones del peso corporal y el tiempo. Se llegó a la conclusión que el inhibidor de la lipasa CT-II es eficaz en la prevención y la mejora de la obesidad, el hígado graso y la hipertrigliceridemia en ratas alimentadas con una dieta alta en grasas.

L. Han<sup>14</sup> y colaboradores en el 2001 realizaron una investigación basada en los efectos inhibidores de la saponina del té sobre la actividad de la LP in vitro. Este estudio se realizó para aclarar si la saponina del té impedía la obesidad inducida en ratones por una dieta alta en grasas durante 11 semanas. Se hizo mediante la medición de la velocidad de liberación de ácido oleico de trioleína en un sistema de ensayo. Pudieron concluir que los efectos antiobesidad de la saponina del té en ratones tratados pueden estar parcialmente mediados por el retraso de la absorción intestinal de la grasa de la dieta mediante la inhibición de la actividad de la LP.

En el 2002 P. Chantre y D. Lairon<sup>15</sup> elaboraron un estudio sobre el extracto de té verde AR25, éste, ejerce una inhibición directa de las lipasas gástricas y pancreáticas y una estimulación de la termogénesis. Los efectos del extracto AR25 se evaluaron en pacientes moderadamente obesos. Después de 3 meses, el peso corporal disminuyó en un 4,6% y la circunferencia de la cintura en un 4,48%. Estos resultados sugieren

que el extracto de té verde AR25 es un producto natural para el tratamiento de la obesidad, que ejerce su actividad de varias maneras: inhibición de lipasas y estimulación de la termogénesis.

Chong-Suk Kwon<sup>16</sup> e investigadores en el 2003 evaluaron la eficacia del extracto de metanol de *Dioscorea nipponica*, una planta trepadora, herbácea y perenne del continente asiático, sobre la LP en ratones de laboratorio, evidenciando que esta planta posee potencial inhibitorio contra la absorción de grasa, ya que, perdieron significativamente peso corporal y tejido adiposo.

Durante el mismo año Diego A. Moreno<sup>17</sup> y colaboradores demostraron que el extracto de uva rico en fitoquímicos bioactivos poseía actividad inhibitoria sobre las enzimas metabolizadoras de grasa, LP y lipoproteína lipasa. Las semillas de uva machacadas se extrajeron en etanol, y el extracto se ensayó para la medición de los efectos inhibidores, sugiriendo que el extracto podría ser útil como tratamiento para limitar la absorción de grasa en la dieta y la acumulación de grasa en el tejido adiposo.

En el 2005 Masaaki Nakai<sup>18</sup> y su equipo de investigación realizaron un estudio en el cual evaluaron la actividad inhibitoria que tienen los polifenoles del té Oolong sobre la LP y en conclusión, los ésteres de galato de flavan-3-ol contribuyeron en gran medida a la actividad inhibitoria del té Oolong contra la LP.

En 2007, Alli nombre comercial de Orlistat 60 mg fue aprobado para el uso sin receta para la pérdida de peso en adultos con sobrepeso, mayores de 18 años, junto con una dieta baja en calorías y baja en grasas<sup>12</sup>.

En ese mismo año Hiroshi Sugiyama<sup>19</sup> e investigadores hicieron un estudio el cual consistió en analizar los componentes fenólicos de las manzanas, es decir, ácido clorogénico, catequina, epicatequina, floridicina, rutina y procianidinas (taninos condensados). Los polifenoles condensados y las procianidinas demostraron un efecto inhibidor sobre la LP *in vitro* y sobre la absorción de triglicéridos en ratones y humanos mediante una sola administración oral. Además, mediante cromatografía en fase normal se demostró que la procianidina fraccionada según su grado de polimerización contribuye a la actividad inhibidora de la lipasa.

Birari y Buthani<sup>20</sup> identificaron una serie de productos fitoquímicos a partir de plantas tradicionales medicinales los cuales se encontraban como posibles agentes

antiobesidad, se encontró que las saponinas al ser el principal componente de las raíces de las plantas contenían azúcares unidos con ortriterpeno los cuales inhiben la LP, por ejemplo en china y corea se vio que la raíz de *Platycodin grandiflorum* es consumida normalmente en la dieta para evitar la obesidad, esta fracción rica en saponinas ha sido examinada por su efecto antiobesidad, los cuales se correlacionan con la inhibición de LP. Se ha demostrado también que las chikusetsusaponinas totales aisladas de *P. japonicus* evitan el aumento del peso corporal y el almacenamiento de grasa en el tejido adiposo inducido por la dieta alta en grasas, al evitar la absorción intestinal de la grasa de la dieta mediante la inhibición de la actividad LP.

En el 2008 Dae Sik Jang<sup>21</sup> y su grupo de trabajo buscaban inhibidores naturales de la LP a base de hierbas medicinales y seleccionaron las raíces de *Actinidia arguta* (un kiwi de piel suave nativa del norte de China, Corea, Siberia y Japón, que se usa en la medicina tradicional china para mejorar la salud general), para una investigación más detallada, ya que, en investigaciones fitoquímicas anteriores demostraron que ésta tenía actividad inhibitoria. En el estudio, se realizó cromatografía repetida y bioensayos in vitro de los extractos de las raíces de *A. arguta* lo que condujo a encontrar un nuevo compuesto con una actividad inhibitoria superior a los demás encontrados.

McDougall G.<sup>22</sup> y colaboradores en 2009 analizaron una gama de extractos de bayas ricos en polifenoles y sus subfracciones para efectos sobre la LP que podrían ser relevantes para la digestión de las grasas, la ingesta de energía y la obesidad. Al comparar la diversidad fitoquímica de los extractos de bayas con su eficacia anti-lipasa, se identificaron componentes estructurales clave que podrían ser utilizados futuramente para la realización de fármacos.

En el transcurso de ese mismo año Fernanda Martins<sup>23</sup> y su grupo de trabajo desarrollaron una investigación donde se examinaron los efectos inhibidores del té maté (MT), una bebida producida con hojas de *Ilex paraguariensis* in vitro e in vivo. Para el experimento *in vitro*, las actividades de la LP porcina y humana se determinaron midiendo la velocidad de liberación del ácido oleico a partir de la hidrólisis del aceite de oliva emulsionado con taurocolato y demás componentes. Para los experimentos *in vivo*, los animales fueron alimentados con una dieta estándar. Se evaluó el curso

temporal del peso corporal y los parámetros bioquímicos relacionados con la obesidad. Los resultados mostraron que la MT inhibía tanto la LP porcina como la humana.

En el año 2010 Anais Gondoin<sup>24</sup> y colaboradores investigaron los tés verdes, blancos y negros para determinar la inhibición de la actividad de la LP *in vitro*. El té blanco demostró ser más eficaz que el té verde con té negro que muestra poca inhibición. El análisis de la cromatografía líquida de espectroscopía de masas mostró que los tés blancos y verdes tenían cantidades altas de polifenoles. Esto sugiere que el contenido de polifenoles puede ser crucial para la inhibición de la LP.

En el 2011 Ana Laura de la Garza<sup>25</sup> y su equipo estaban en la constante búsqueda de agentes antiobesidad efectivos, ellos describieron varias especies bacterianas, fúngicas y marinas que podrían ser posiblemente por su efecto candidatos para nuevos compuestos con actividad inhibitoria de LP. Entre los compuestos de tipo bacteriano se destacan panclicinas, análogos de tetrahidrolipstatina, aislados de *Streptomyces sp.* NR0619, las cuales presentan una fuerte actividad anti-lipasa. Las ebelactonas A y B, aisladas de *Streptomyces aburaviensis* y la vibractona, aislada del caldo de cultivo de la polypore *Boreostereum vibrans*; también se han obtenido otros ejemplos de inhibidores de lipasa a partir de levaduras y hongos como *Candida antarctica*, *Candida rugosa*, *Gestrichum candidum*, *Humicola lanuginosa* y *Pseudomonas glumae*. Del mismo modo, los productos marinos son una fuente especialmente rica de compuestos bioactivos, como los extractos de metanol de *Caulerpa taxifolia* y *Asparagopsis tociformis*. *Phaeophyta* generalmente contiene grandes cantidades de polifenoles, como los taninos, con actividad inhibidora de la lipasa.

Villa Ruano<sup>26</sup> y su grupo en este año buscaron nuevas fuentes de moléculas anti obesidad en plantas, donde la mayoría de estas pertenece a las familias *Brassicaceae*, *Ericaceae* y *Fabaceae*, y se observó que sus extractos ejercen una actividad inhibitoria sobre la LP que va desde el 40% al 70%, siendo la *Arctostaphylos pungens* la más efectiva teniendo como constituyente principal los taninos, también se encontró el diente de león (*Taraxacum officinale*) el cual ha demostrado que su extracto etanólico produce una inhibición del 86.3% sobre la LP clásica *in vitro*, lo cual se probó *in vivo* con ratas sometidas a dosis orales que incluían extractos etanólicos de *T. officinale*

mezclados con aceite de maíz, demostrando que una sola dosis oral disminuyó significativamente los niveles de TAG en plasma entre los 90 y 180 minutos.

En el 2012 Chen<sup>27</sup> y colaboradores, reportaron un estudio de cribado virtual, mediante acoplamiento molecular, a partir de una base de datos de compuestos de origen natural, obtenidos de la base de datos de la Medicina Tradicional China (TCM). El objetivo de este estudio fue identificar inhibidores experimentales de la LP. Los compuestos candidatos mostraron tener mejor acción que el Orlistat. Este estudio se llevó a cabo por medio del diseño de fármacos asistidos por computadora (DIFAC).

En el 2013 Kumar y Alagawadi<sup>28</sup> estudiantes de química farmacéutica estudiaron la *Alpinia galanga* una hierba rizomatosa, la cual se informó que tiene propiedades antiobesidad, hipoglicemiantes, hipolipidémicas y antioxidantes. Se evaluó el efecto inhibidor de la LP in vitro de la galangina que fue determinado midiendo la liberación de ácido oleico a partir de la trioleína y se demostró de que este flavonoide que se encuentra en los rizomas posee actividad inhibitoria y es capaz producir efectos antiobesidad en ratas.

En 2014 Camacho<sup>29</sup> y su equipo de investigación buscaron en cultivos de cepas de actinomicetos aislados del Desierto de Sonora en Puerto vallarta, donde encontraron que de 31 cepas analizadas 5 de estas mostraron un potencial inhibitorio mayor al 50% en LP humana.

Ferreira y colaboradores<sup>30</sup>, en el 2015 realizaron un trabajo el cual tuvo como propósito caracterizar la posible inhibición de la LP por un extracto rico en taninos obtenido de la capa de pinhão (semilla de *Araucaria angustifolia*), en base a la observación previa de que esta preparación inhibe las  $\alpha$ -amilasa. Las mediciones cinéticas de la LP revelaron que el tanino del pinhão es un inhibidor efectivo. Estas acciones son compatibles con un potencial de acción antiobesidad, como se sugiere para otros preparados ricos en polifenoles o taninos.

Mendoza y Medina<sup>10</sup> en este mismo año hicieron una investigación con un cultivo de Yacón (*Smallanthus sonchifolius*), el cual es un tubérculo que se encuentra en la zona Andina de Colombia, este se pudo ver que tenía propiedades medicinales, donde se utilizaba para el control de peso y glucemia; también existe evidencia de su efecto antioxidante e inhibidor de la actividad catalítica de enzimas digestivas como alfa-

glucosidasa y LP *in vitro*, esto gracias a los ácidos fenólicos y flavonoides que contienen las hojas de este fruto.

También, Ozkan Daniş<sup>31</sup> y su grupo desarrollaron un estudio en el que tenían por objetivo examinar los extractos crudos de metanol de 23 partes diferentes (semillas, frutas, hojas, raíces, tallo, corteza y parte entera) de algunas plantas culinarias, herbales y acuáticas que se supone inducen la reducción del peso corporal por medio de la acción inhibitoria de la LP. Los resultados permitieron deducir que una dieta centrada en aguacate, té verde y manzana verde puede reducir el peso corporal y los compuestos de estas plantas pueden desarrollarse como productos clínicos contra la obesidad.

Para el 2016 Glisan<sup>32</sup> y colaboradores en medio de una investigación llegaron a la conclusión que el té negro tiene una actividad preventiva de la obesidad más significativa que el té verde, ya que la potencia de las teaflavinas galatadas es mayor; esto se comprobó mediante estudios epidemiológicos y de laboratorio con modelos animales que demostraron la efectividad potencial que tiene el té para controlar el peso y prevenir la obesidad.

En el 2017, Maria Maqsood<sup>33</sup> y su equipo, desarrollaron un estudio por medio de CG-EM (cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas) para evaluar la actividad inhibidora de la LP del fruto de *Lagenaria siceraria*, concluyendo que posee una buena capacidad para inhibir la acción de la LP y puede ser recomendable hacer de esta fruta-verdura una parte regular de nuestras comidas para reducir la ingesta de calorías.

En la actualidad se tienen como inhibidores enzimáticos de uso clínico el orlistat, acarbosa, miglitol y voglibosa. Sin embargo, estos presentan reacciones adversas gastrointestinales como esteatorrea, flatulencia y diarrea. Las nuevas investigaciones tienen como objetivo identificar nuevos inhibidores que carezcan de algunos de estos efectos secundarios. Por lo anteriormente expuesto, se está buscando el uso de recursos basados en plantas como una mejor manera de diseñar nuevos medicamentos. Se han encontrado como algunas ventajas en los productos naturales generalmente que son más suaves en su actividad que las drogas totalmente sintéticas, tienen efectos tóxicos y sistémicos adversos reducidos por las bajas tasas

de absorción en el intestino, su alta presencia en el intestino después de la administración oral, por lo que no son necesarios más procesos metabólicos para un efecto. En el tratamiento de la obesidad se ha visto como estrategia utilizar inhibidores de la digestión y absorción de nutrientes, en lo que se ve que las plantas utilizadas en la medicina tradicional china son de gran ayuda, ya que, inhiben la LP y la  $\alpha$ -amilasa pancreática PA, 1,4-alfa-d-glucano glucanohidrolasa<sup>34</sup>.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad es una enfermedad crónica, caracterizada por el aumento de la grasa corporal y de gran riesgo para la salud<sup>35</sup>.

La clasificación actual de Obesidad propuesta por la OMS está basada en el Índice de Masa Corporal (IMC) (Tabla 1), el cual corresponde a la relación entre el peso expresado en kilos y la altura en m<sup>2</sup>. Por consiguiente, las personas cuyo cálculo de IMC sea igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup> se consideran obesas<sup>36</sup>.

**Tabla 1.** Clasificación de la obesidad según la OMS. Tomado y editado de: Revista Médica Clínica Los Condes<sup>35</sup>

CLASIFICACIÓN	IMC	RIESGO ASOCIADO A LA SALUD
NORMOPESO	18,5 – 24,9	PROMEDIO
EXCESO DE PESO	≥ 25	---
SOBRE PESO O PRE OBESO	25 – 29,9	AUMENTADO
OBESIDAD GRADO I (MODERADA)	30 – 34,9	AUMENTADO MODERADO
OBESIDAD GRADO II (SEVERA)	35 – 39,9	AUMENTADO SEVERO
OBESIDAD GRADO III (MÓRBIDA)	≥ 40	AUMENTADO MUY SEVERO

No obstante, el IMC no siempre refleja con precisión el grado de obesidad que presenta una persona e incluso no indica el lugar del cuerpo en el que se está presentando el exceso de grasa. De manera que, es importante considerar el perímetro de la cintura

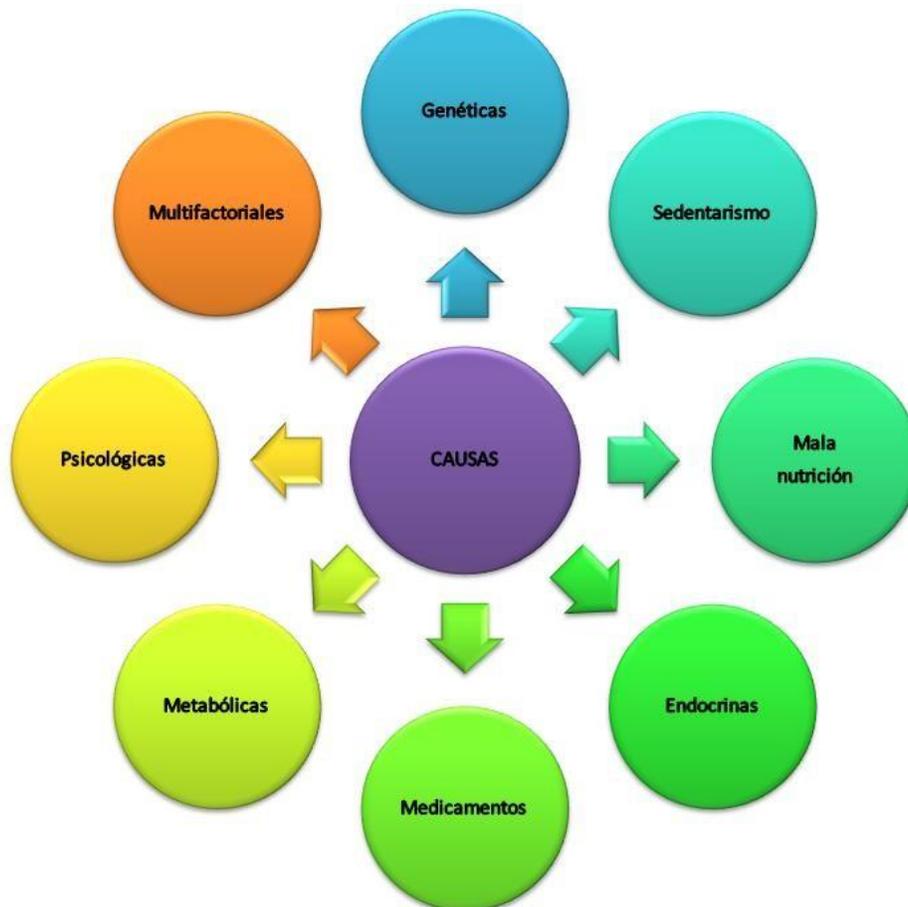
junto con el IMC, debido a que la medición del perímetro de la cintura proporciona una evaluación más precisa del riesgo al que se ve expuesta la persona por la obesidad, puesto que el aumento de la grasa intraabdominal se asocia con una mayor morbilidad que la acumulación de grasa periférica o subcutánea<sup>36</sup>.

**Tabla 2.** Diferencias entre sobrepeso y obesidad. Tomado y editado de: Alimentos, Dieta Y Nutrición, Enfermedades Crónicas, Salud/Nutrición, Obesidad, Sobrepeso<sup>37</sup>.

	<b>SOBREPESO</b>	<b>OBESIDAD</b>
<b>DEFINICIÓN</b>	El sobrepeso es la condición en la que una persona pesa más de lo considerado normal para su altura, edad y sexo	La obesidad es un padecimiento en el que existe un depósito y acumulación de grasa corporal excesivo y generalizado
<b>IMC (Índice de masa corporal)</b>	Se considera que una persona tiene sobrepeso cuando su IMC se encuentra entre 25 y 29.9	Una persona es considerada obesa cuando su IMC es de 30 o más
<b>RIESGOS</b>	Depresión, hipertensión y enfermedades cardiovasculares.	De la misma forma, es probable que la persona presente depresión, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, etc.
<b>TRATAMIENTO</b>	Ejercitarse con regularidad, reducción de calorías, consumo de una dieta equilibrada y dos litros diarios de agua simple, etc.	Los mismos que para combatir el sobrepeso, Orlistat, en algunos casos la cirugía deberá ser considerada.
<b>CAUSAS</b>	Por lo general, el sobrepeso está relacionado con el consumo de más calorías de las que el cuerpo del individuo necesita, aunque también deben considerarse factores como la genética, estrés, etc.	De igual manera puede deberse al consumo de más calorías de las necesarias, un consumo regular de comida rápida, estrés, genética, depresión, desbalances hormonales, etc

## 2.2 CAUSAS DE LA OBESIDAD

Aunque la obesidad es más comúnmente causada por un desequilibrio en el exceso de consumo de energía (ingesta dietética) en relación con el gasto energético (pérdida de energía a través de la actividad metabólica y física), la etiología de la obesidad es muy compleja e incluye factores genéticos, fisiológicos, ambientales, psicológicos, sociales, económicos e incluso factores políticos que interactúan en diversos grados para promover el desarrollo de la obesidad<sup>38</sup>. (Ver figura 1)



**Figura 1.** *Causas de la Obesidad.* Tomado y editado de: Solano M. La obesidad en México, somos lo que comemos y hacemos. 2012<sup>39</sup>

### **2.2.1 DISMINUCIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA**

Como producto de un estilo de vida sedentaria debido a que en la actualidad ha aumentado la automatización de las actividades laborales, los métodos modernos de transporte y el crecimiento de la vida urbana. Por lo anterior el consumo de calorías es mayor, que las calorías que se pudieran quemar por medio del ejercicio o durante las actividades diarias normales. Otra de las causas del sedentarismo es que en las entidades educativas hay menos educación física, y en los hogares se dedica más tiempo a conductas sedentarias como mirar televisión, navegar por Internet y jugar videojuegos. La gran cantidad de avances en tecnología desarrollados en las últimas décadas han hecho que muchas tareas sean más eficientes, pero en el proceso han disminuido la cantidad de calorías consumidas es decir, controles remotos de TV, abrelatas automáticos de puertas de garaje, etc<sup>35</sup>.

### **2.2.2 MALOS HÁBITOS DE ALIMENTACIÓN**

En el mundo se tiene actualmente una tendencia por el consumo de alimentos ricos en grasa, sal y carbohidratos, pero estos son pobres en vitaminas, minerales y nutrientes. El aumento del consumo de comida rápida y comer a diferentes horas del día que no son las acostumbradas e incluso no desayunar, tomar bebidas con alto contenido calórico y comer en grandes cantidades, todo esto contribuye al aumento de peso<sup>40</sup>.

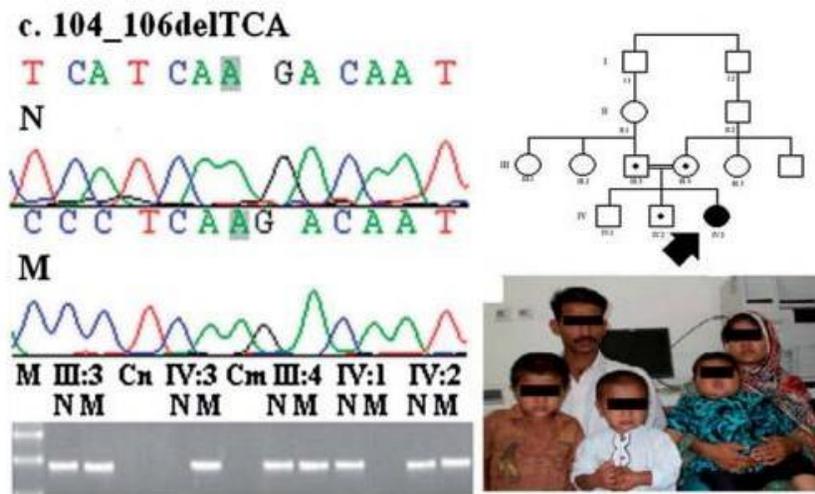
Por otro lado, los alimentos altamente calóricos y cargados de grasas son de fácil acceso gracias a los numerosos restaurantes de comida rápida, máquinas expendedoras de productos energéticos densos en las escuelas y oficinas, etc. Estos alimentos altamente apetecibles con frecuencia están disponibles en casi cualquier lugar del mundo, lo que contribuye a un mayor aporte calórico diario, en ese orden de ideas, no solo ha aumentado el tamaño de las porciones comerciales, sino que también se ha disparado la cantidad de alimentos procesados por lo general, altos en azúcar, grasa y sodio<sup>35</sup>.

### 2.2.3 GENÉTICA

La obesidad común se considera una enfermedad compleja y multifactorial, puesto que es el resultado de la interacción entre factores genéticos, conductuales y ambientales que pueden influir en la respuesta individual a la dieta y la actividad física. Numerosos estudios han demostrado que la predisposición a la obesidad, y sus condiciones asociadas, son más parecidas entre individuos genéticamente relacionados que en aquéllos no relacionados. Los fenotipos asociados a la obesidad tienen una heredabilidad aditiva ( $h^2$ ) significativa, siendo este parámetro la proporción de la variabilidad de un rasgo que es atribuible a factores genéticos. En el caso del índice de masa corporal (IMC) la  $h^2$  tiene valores de 40 a 70% en distintos estudios en grupos humanos. Dentro de las formas mejor caracterizadas, se encuentran: los síndromes de Prader Willi, Bardet-Biedl, osteodistrofia hereditaria de Albrigh, síndrome de Adler, síndrome de X frágil, síndrome de Borjeson-Forsman-Lehman, síndrome de Cohen, entre otros<sup>41</sup>.

El síndrome de Prader-Willi es la forma más común (1: 25000) y mejor caracterizada de los síndromes asociados a obesidad humana. Este es un desorden autosómico dominante, asociado a un rearrreglo cromosómico caracterizado por obesidad, actividad fetal reducida, hipotonía muscular al nacimiento, estatura baja, hipogonadismo, retardo mental, manos y pies pequeños e hiperfagia, que se desarrolla entre los 12 y 18 meses de edad. La mayoría de los pacientes tiene una deleción o disrupción en la región 15q-q3 del cromosoma 15 paterno. Algunos casos tienen disomía materna en esta región (dos cromosomas maternos)<sup>41</sup>.

Las mutaciones en el gen de leptina, son causadas por una mutación que da lugar a una proteína truncada e inactiva (Ver Figura 2). La obesidad, antes de los cinco años, y la hiperfagia, son fenotipos característicos de esta condición. Estos niños también mostraron anormalidades en el número y función de células T<sup>41</sup>.



**Figura 2.** Patrón de herencia de la mutación c.104-106 del TCA detectada en el gen de la leptina. Tomada de: Fatima W et al. Leptin deficiency and leptin gene mutations in obese children from Pakistan. 2011<sup>42</sup>

## 2.2.4 CONDICIONES SOCIALES Y ECONÓMICAS

Ciertas condiciones sociales y económicas pueden ligarse con la obesidad. Por ejemplo, el no haber aprendido buenos hábitos alimenticios, no tener acceso a áreas seguras para hacer ejercicio, y el no contar con suficiente dinero para poder comprar frutas y vegetales frescos o alimentos que no han sido procesados y empaquetados<sup>40</sup>. El Nivel Socioeconómico es una variable relevante de consignar en la medida que es una variable que está asociada a las situaciones que permiten a las personas tener capacidades y recursos para lograr llevar a la práctica la predisposición existente de determinadas conductas, positivas o negativas<sup>43</sup>. En los últimos decenios se ha puesto de manifiesto en el mundo, en particular en los países industrializados de ingresos medios y bajos, el cambio de las formas de vida; la «occidentalización» de las costumbres ha traído consigo entornos cada vez más obesogénicos cuyos efectos negativos para la salud son ostensibles<sup>44</sup>.

En varios países incluido Colombia se realizan encuestas de salud y nutrición donde se da un indicio de cómo se encuentra la población, se recolectan muestras biológicas y se toman medidas corporales, en éstas generalmente los resultados se evidencia que la prevalencia de obesidad presenta diferencias por nivel socioeconómico, región y localidad. Es mayor en el nivel socioeconómico bajo que en el alto, en zonas urbanas en comparación con las rurales, y en la región norte del país en comparación con el sur y el centro<sup>44, 45</sup>.

### **2.2.5 MEDICAMENTOS**

Algunos medicamentos de uso común, incluidos los psicotrópicos, tratamientos diabéticos, antihipertensivos, hormonas esteroides, anticonceptivos, antihistamínicos e inhibidores de la proteasa ayudan al aumento de peso<sup>38</sup>.

**Tabla 3.** Tratamientos y medicamentos que favorecen al aumento de peso. Tomado y adaptado de: *Obesidad un enfoque multidisciplinario*<sup>46</sup>.

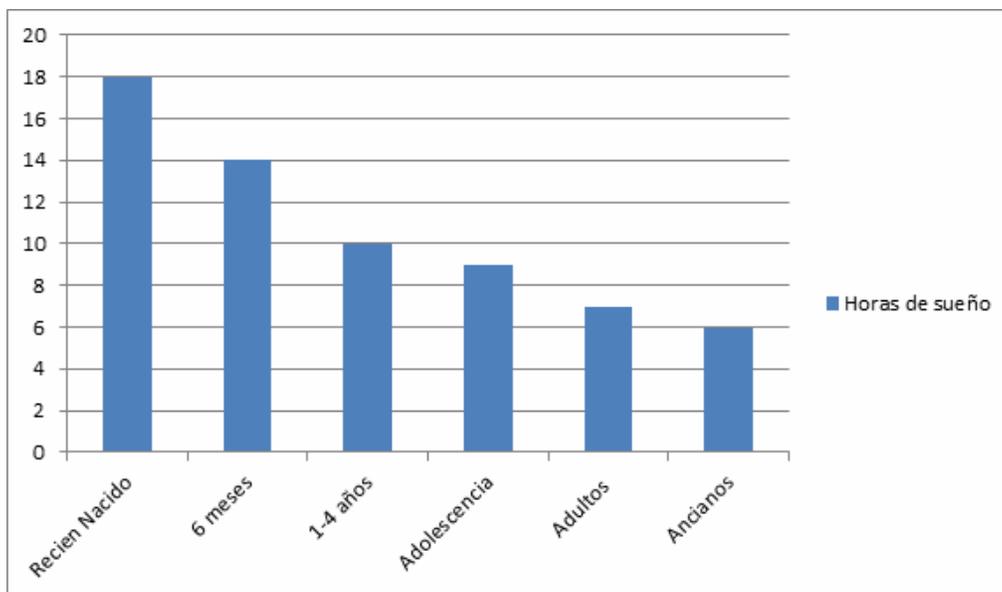
Tratamiento usado como	Principio activo o medicamento
Anti alergénico	Difenhidramina
Estabilizadores de la conducta	Litio, ácido valproico, quetiapina (menor ganancia de peso), elavil, tofranil, xeroxat, cipramil, sertralín.
Antidepresivos	Inhibidores de la monoaminoxidasa, tricíclicos, mirtazapina, trazodona, inhibidores selectivos de la captación de serotonina (ISRR)
Antipsicóticos	Clozapina, olanzapina, tioridazina, sertindol, clorpromazina, risperidona, haloperidol, flufenazina.
Antidiabéticos	Insulina, glipizida, gliburida, glimepirida, proglitazona, rosiglitazona, nateglina, repaglina, insulatard, humulina, actaprida.
Antitiroideos	Metimazol, PTU
Anticonvulsivos	Ácido valproico, gubapentina, carbamazepina, oxacarbamazepina, depakote
Antihipertensivos	Alfa y beta bloqueadores.
Anticonceptivos hormonales y de reemplazo hormonal	Que contienen progesterona y progestinas (follimin, follinet, neovleta)
Antirretrovirales	Todos
Antiácidos	Nerium, prevacid
Antirreumáticos	Etanercepta, enbrel, prednisona, cortisol
Anticancerígenos	Novaldex, tamoxifeno usados en el tratamiento de cáncer de mama
Antimigrañosos	Sandomigrin, ergenil, tripizol.

Los efectos nocivos del aumento de peso inducido por fármacos incluyen un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo II, hipertensión, hiperlipidemia, así como un mal cumplimiento de la medicación<sup>38</sup>.

## 2.2.6 MALOS HÁBITOS DE SUEÑO

Se ha demostrado que las horas de sueño por noche están negativamente correlacionadas con el aumento del peso corporal y el IMC, así como la reducción del sueño puede aumentar el apetito y el hambre<sup>38</sup>.

El ser humano utiliza al menos la tercera parte de su vida para dormir con patrones naturales de sueño que varían considerablemente entre persona y persona<sup>38</sup>. (Ver Figura 3)



**Figura 3.** Número de horas de sueño desde el nacimiento hasta la vejez. Tomado de: De la fuente V, Martínez C. Comprender el insomnio. Editorial Amat. 2009<sup>47</sup>

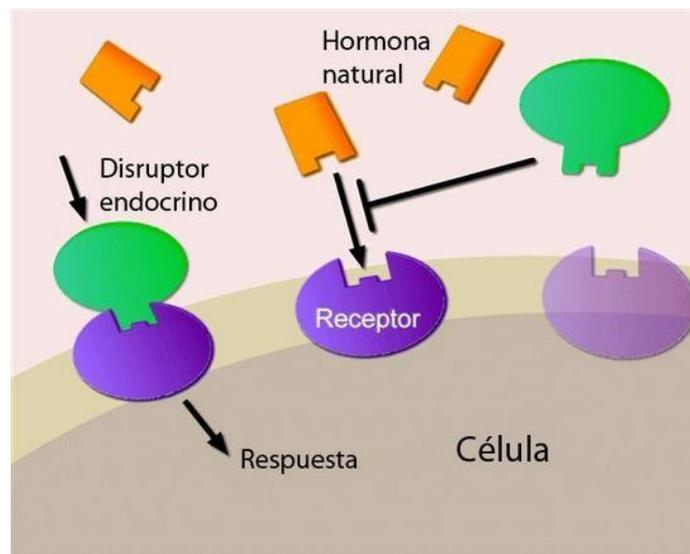
Actualmente y debido a las demandas de la vida moderna en términos de productividad, costos, competencia y cambios tecnológicos, el hombre se encuentra expuesto a circunstancias para las cuales no está diseñado. Además de los inadecuados hábitos de alimentación y la irregularidad en los tiempos de comida, que pueden contribuir a la obesidad y a la aparición de complicaciones asociadas, también lo hace el hecho de no establecer horarios habituales de sueño<sup>48</sup>.

Recientemente en el campo de la nutrigenética, se ha introducido un nuevo término que es el de la cronobiología. Los estudios sobre polimorfismos en los genes reloj y las

perturbaciones circadianas asociadas, han permitido a los científicos encontrar un nexo de unión entre la nutrigenética, la cronobiología y la obesidad. Así, por ejemplo, se ha demostrado que aquellos individuos que se caracterizan por presentar un cronotipo vespertino (más activos por la tarde que por la mañana) tienden a tener un mayor grado de obesidad y un mayor índice de cintura-cadera (índice de riesgo cardiovascular). Por tanto, en el nuevo abordaje de la obesidad se cree que la caracterización cronobiológica del individuo, nos puede proporcionar una herramienta muy valiosa en el diagnóstico de la obesidad y lo que es más importante, en su tratamiento<sup>48</sup>.

### 2.2.7 DISRUPTORES ENDOCRINOS

Son sustancias químicas producidas industrialmente que alteran la función endocrina, causando un desequilibrio hormonal y por consecuencia contribuyen al aumento de peso<sup>38</sup>. (Ver Figura 4)



**Figura 4.** *Funcionamiento de los disruptores endocrinos.* Tomado de M. Rímoli. *Disruptores Endocrinos.* 2017<sup>49</sup>.

Estudios *in vitro*, sobre animales y humanos realizados en la pasada década evidenciaron que se encuentran numerosos xenobióticos presentes en el medio ambiente y/o en la dieta, los cuales pueden interferir con el complejo mecanismo de señalización neuroendocrina produciendo efectos adversos<sup>50</sup>.

Los obesógenos son xenobióticos que pueden estar presentes en el medio ambiente y/o en los alimentos, que regulan y promueven de forma inapropiada la acumulación de lípidos y la adipogénesis. Existen unas condiciones necesarias para que el modelo de interacción de los obesógenos con la salud de la población sea posible: primero, que se detecten dianas moleculares de los obesógenos en el tejido adiposo, segundo, que los obesógenos tengan la capacidad de alterar la biología del tejido adiposo, induciendo aumento de contenido graso de las células, hipertrofia, y aumento del número de células o hiperplasia. Tercero, que exista una relación realista entre contaminación y efecto, esto es que la concentración del disruptor en el organismo tenga capacidad de inducir un efecto concreto sobre el balance energético. Entre los xenobióticos considerados como posibles compuestos obesogénicos en humanos se han estudiado principalmente el dietilestilbestrol, el bisfenol A, los compuestos orgánicos derivados del estaño, la genisteína y los ftalatos<sup>50</sup>.

### **2.2.8 DAÑOS PSICOLÓGICOS**

Un creciente cuerpo de evidencia indica que los trastornos psicológicos comunes, como la depresión, la ansiedad y el estrés crónico, constituyen factores de riesgo para desarrollar obesidad, manifestaciones del síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular<sup>51</sup>. (Ver Figura 5)

De hecho, los datos prospectivos de la cohorte Whitehall II documentaron que los trastornos mentales comunes aumentan el riesgo de obesidad de una manera dependiente de la dosis (más episodios del trastorno se correlacionan con un mayor riesgo futuro de obesidad).

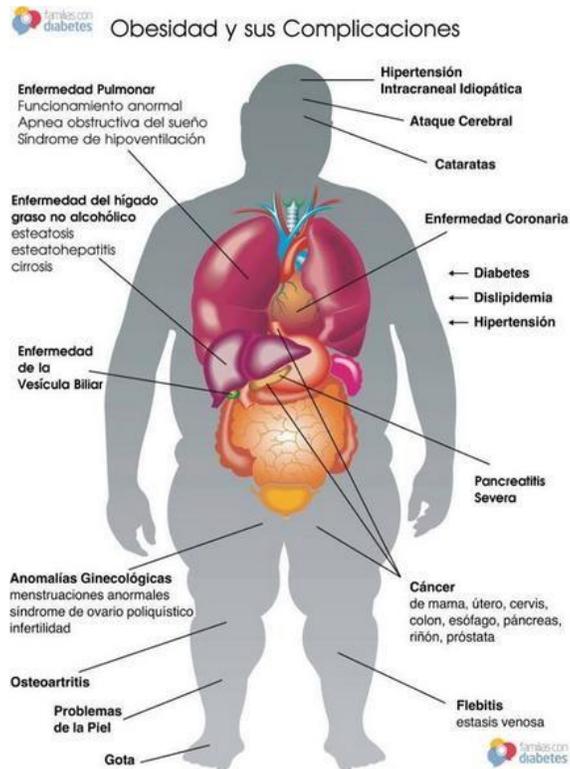
Además, las probabilidades de obesidad en presencia de trastornos mentales tienden a aumentar con la edad. Como tal, en una comunidad de personas mayores que fue seguida durante 5 años, la depresión inicial se asoció con un aumento de la acumulación de grasa abdominal independiente de la obesidad general, lo que sugiere vínculos patogénicos entre la depresión y la obesidad central. En adición, La evidencia existente indica que el estrés prolongado y / o intenso puede conducir a un aumento de peso posterior<sup>51</sup>.



**Figura 5.** Porcentaje de frecuencia de los trastornos psicológicos de las personas obesas con respecto a las no obesas. Tomado de: Mosti M. Aspectos psicológicos de la obesidad. 2016<sup>52</sup>.

### 2.3. CONSECUENCIAS DE LA OBESIDAD

La obesidad determina diversos riesgos en el ámbito biológico, psicológico y social. Los riesgos biológicos se manifiestan a corto, mediano y largo plazo a través de diversas enfermedades<sup>40</sup>. (Ver Figura 6)



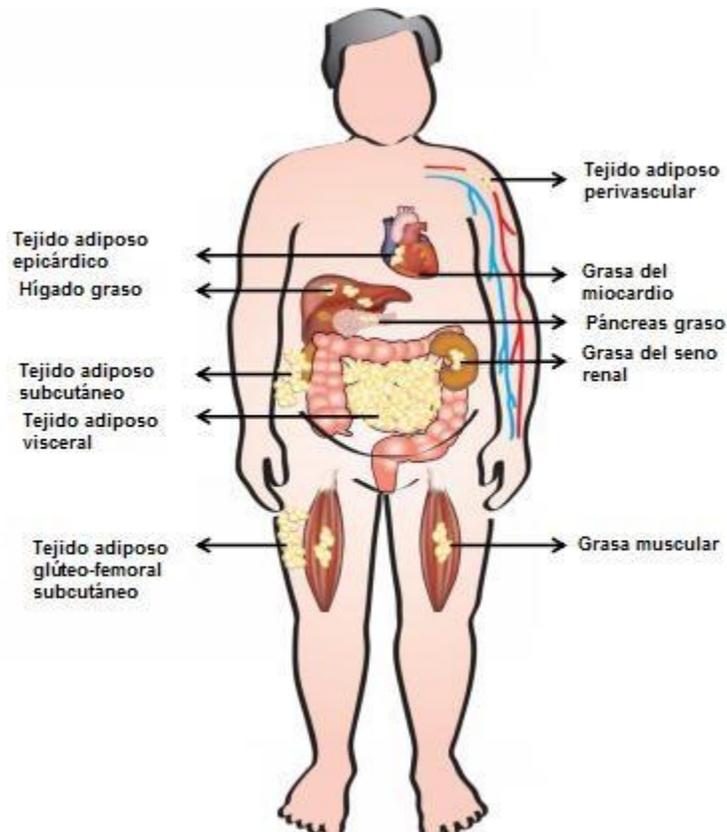
**Figura 6.** *Obesidad y sus complicaciones.* Tomado de Centro médico Teknon. 2013<sup>53</sup>.

Como consecuencia la obesidad se ha considerado como un importante factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 2, los trastornos del aparato locomotor y algunos cánceres (endometrio, mama y colon)<sup>35</sup>.

### 2.3.1 ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

El sobrepeso y la obesidad tienen muchos efectos adversos sobre la hemodinámica, la estructura y función cardiovascular. La obesidad aumenta el volumen de sangre total, el gasto cardíaco y la sobrecarga cardíaca es mayor; es común que tengan un gasto cardíaco más elevado pero menor resistencia periférica total, a cualquier nivel de presión arterial, tienen más posibilidad de ser hipertensos y en general, la ganancia de peso se asocia con HTA (Hipertensión arterial)<sup>54,55</sup>.

Existen diversas anomalías que también contribuyen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares en el paciente obeso (Ver Figura 7).



**Figura 7.** Anormalidades que aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares en personas con sobrepeso/obesas. Tomado y editado de M. Bastien et al. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity to Cardiovascular Disease. 2014<sup>56</sup>.

Con el aumento de la presión arterial y el volumen sanguíneo, los individuos con sobrepeso u obesidad desarrollan dilatación e hipertrofia del ventrículo izquierdo, como otras anomalías estructurales (remodelación concéntrica, hipertrofia ventricular izquierda concéntrica y agrandamiento de la aurícula izquierda). Estas anomalías no solo aumentan el riesgo de IC (Insuficiencia Cardíaca), sino que el agrandamiento del ventrículo izquierdo puede aumentar el riesgo de fibrilación auricular y también de arritmias ventriculares complejas. La obesidad provoca el engrosamiento de las paredes ventriculares sin dilatación de la cavidad, un proceso conocido como

remodelación concéntrica. Cuando el ventrículo tiene un aumento notorio del grosor parietal se está frente a una hipertrofia ventricular izquierda concéntrica<sup>55</sup>.

La alimentación de las personas con sobrepeso, que normalmente es alta en grasas, puede hacer que se cree un depósito de grasa en las arterias; a la larga, estos depósitos se endurecen, se calcifican y forman lo que se conoce como placas de ateromas. Estas placas pueden producir una lesión en la pared arterial y provocar la obstrucción del vaso, que podría romperse, lo cual tendría consecuencias nefastas para el paciente (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)<sup>57</sup>.

### **2.3.2 DIABETES MELLITUS (DM)**

En el caso de las personas obesas, el riesgo de padecer diabetes es tres veces mayor al de las personas que no tienen obesidad. Cuanto más elevado es el sobrepeso, más elevada es la cantidad de grasa en el organismo. De forma paralela, se observa un aumento de la glucemia. Efectivamente, la grasa proporciona energía al músculo en pérdida de la glucosa, lo que provoca un aumento de la glucemia. El páncreas secreta insulina en exceso para intentar reducir la elevada cantidad de glucemia, lo que conlleva un estancamiento de este último, que no es capaz de producir suficiente insulina. De este modo, la insulina ya no puede regular la glucemia. Entonces se produce la hiperglucemia y también se desarrolla la diabetes<sup>57</sup>.

Del mismo modo, el sobrepeso y la obesidad causantes de la diabetes pueden ser el origen de la oclusión de las arterias de las extremidades inferiores (arteritis), lo que provoca una pérdida de la sensibilidad nerviosa y la imposibilidad de cicatrizar las heridas en los pies debido a la falta de oxigenación. Por eso, algunos diabéticos corren el riesgo de tener que someterse a una amputación que podría evitarse mediante una mejor prevención y un cuidado especial de los pies<sup>57</sup>.

### 2.3.3 RESISTENCIA A LA INSULINA

Diversas teorías sugieren que la obesidad y la resistencia a la insulina son producto de alteraciones en el proceso y almacenamiento de ácidos grasos y triglicéridos<sup>44</sup> (Ver Figura 8).



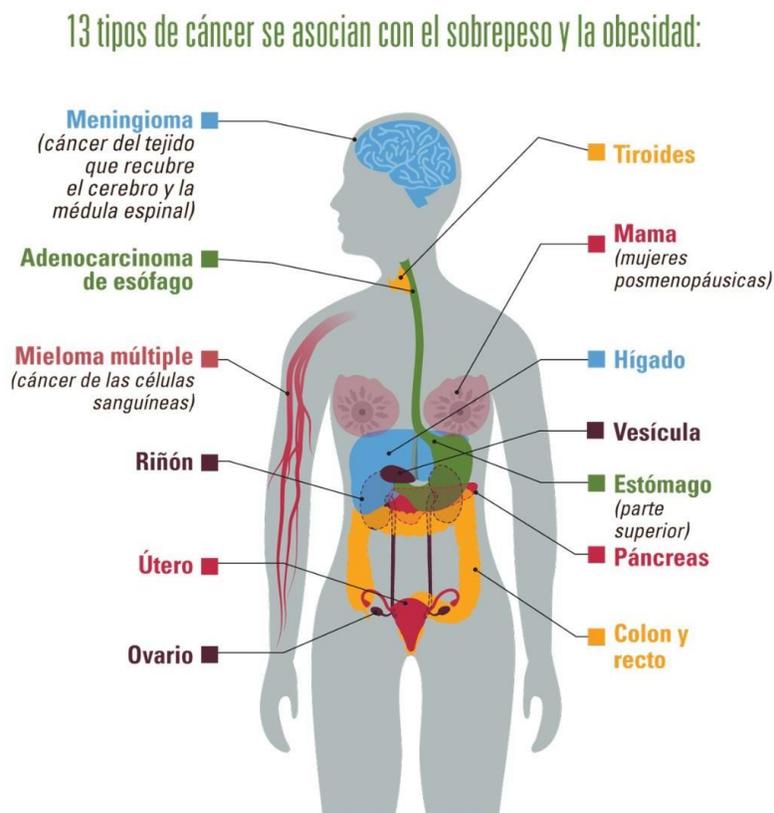
**Figura 8.** Relación entre la Obesidad y la resistencia a la insulina. Diabetes prevent. 2018<sup>58</sup>.

Cuando existe un aumento de estos productos circulantes y el tejido adiposo no puede almacenar más, estas moléculas se dirigen al músculo y se acumulan ahí, lo que provoca una resistencia a la insulina de ese tejido. El tejido adiposo produce gran cantidad de péptidos de regulación y citocinas. Una de ellas es la adiponectina, que tiene efecto antiinflamatorio y sensibilizador a la acción de la insulina. De hecho, se ha señalado que la obesidad constituye un estado proinflamatorio. Otra de ellas es la leptina (péptido asociado a la regulación de la sensación de saciedad), la cual se

encuentra disminuida en la obesidad severa. El tejido adiposo visceral es metabólicamente muy activo, propicia incremento de la liberación de ácidos grasos libres. La distribución tipo androide de grasa corporal (denominada también abdominal, de la parte superior del cuerpo, del tronco o central), es un factor estrictamente asociado con el fenómeno de resistencia a la insulina y diabetes 2<sup>44</sup>.

### 2.3.4 CÁNCERES

El IMC y otras medidas de adiposidad se han estudiado en relación con el cáncer de mama, colorrectal, endometrial, ovárico, renal, pancreático entre otros<sup>59</sup>. (Ver Figura 9)



**Figura 9.** Trece tipos de cáncer asociados al sobrepeso y la obesidad. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).2017<sup>60</sup>.

En general, un IMC más alto y aumentos en el IMC a lo largo de la vida se asocian con un mayor riesgo de cáncer<sup>59</sup>. Aunque los mecanismos por los cuales la obesidad induce los distintos tipos de cánceres no son suficientemente conocidos, estudios afirman que existe una variedad de factores tales como los factores de estilo de vida, el comportamiento, el medio ambiente, la genética y otros factores que desempeñan un papel en el aumento del riesgo de obesidad y el desarrollo de cáncer. Informes recientes sugieren que la obesidad podría promover el cáncer a través del exceso de grasa corporal que produce niveles elevados de diversos factores de crecimiento como insulina y factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), hormonas como estrógeno, adipocitoquina (leptina, adiponectina) e inflamación. Recientemente, los cambios en el microbioma también se han visto implicados en la promoción de la obesidad y el cáncer. Estos factores también pueden desempeñar un papel en las disparidades de cáncer entre las poblaciones marginadas. Evitar el sobrepeso y la obesidad es hoy una de las medidas más efectivas para reducir el riesgo de cáncer, por lo que es necesario concienciar a la población general sobre uno de los mayores peligros que entraña la actual epidemia de obesidad<sup>61,62</sup>.

### **2.3.5 DISLIPIDEMIAS**

Entre las causas más frecuentes de dislipidemias secundarias se encuentra la obesidad<sup>63</sup>.

**Tabla 4.** Factores que desencadenan las dislipidemias secundarias. Tomado y adaptado de: *Obesidad un enfoque multidisciplinario*<sup>46</sup>.

Factor	Colesterol (+)	Triglicéridos (+)	Quilomicrones (+)	HDL (-)
Dieta	Grasa saturada, colesterol	Alcohol, calorías (grasa saturada e HC)	Alcohol Calorías	Hipocalórica
Fármacos	Diuréticos Corticoides Ciclosporina Retinoides Tiazolidinodiona	Diuréticos Betabloqueadores Retinoides Corticoides Estrógenos Anabólicos	Corticoide Estrógenos	Anabólicos Progestágenos
Enfermedades	Síndrome nefrótico, insuficiencia renal	Obesidad Insuf. renal Pancreatitis Trasplantes	Pancreatitis Lupus Linfoma	Insuficiencia renal Diálisis
Metabólicas	Hipotiroidismo Embarazo Diabetes Corticoides	Hipotiroidismo Embarazo	Diabetes Hipotiroidismo	Obesidad Diabetes tipo 2

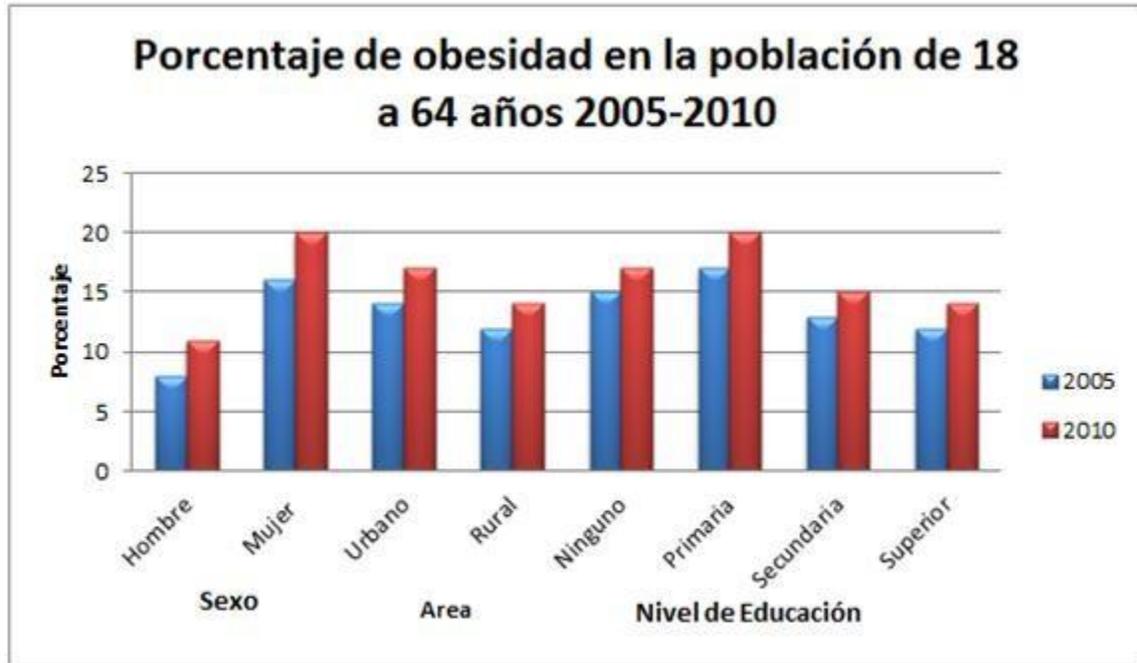
La dislipidemia aterogénica, se caracteriza principalmente por niveles séricos de triglicéridos elevados y niveles disminuidos de colesterol de alta densidad (HDL), es fenotipo asociado con un aumento del riesgo cardiovascular. La obesidad y la resistencia a la insulina en el tejido adiposo están asociadas con el deterioro en la capacidad de captación de los ácidos grasos y con un incremento en la lipólisis por parte de los adipocitos. Esto conduce a una mayor disponibilidad de ácidos grasos no esterificados (NEFAs) circulantes en relación con los requerimientos tisulares. Este aumento del flujo de NEFAs del tejido adiposo conduce a una mayor absorción por el hígado, ocasionando un aumento de la lipogénesis hepática, aumento en la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de triglicéridos (TG)<sup>63</sup>.

## 2.4 EPIDEMIOLOGÍA

Según la OMS en el mundo desde 1975 se ha casi triplicado la obesidad, en 2016 más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos, en general alrededor del 13% de la población adulta mundial (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) eran obesos.<sup>1</sup>

El Panorama de la Seguridad Alimentaria y Nutricional en América Latina y el Caribe, muestra que cerca del 58% de los habitantes de la región vive con sobrepeso (360 millones de personas) menos en Haití (38,5%), Paraguay (48,5%) y Nicaragua (49,4%) el sobrepeso afecta a más de la mitad de la población de todos los países de la región, siendo Chile (63%), México (64%) y Bahamas (69%) los que presentan las tasas más elevadas<sup>64</sup>.

En Colombia, la obesidad en las personas entre 18 y 64 años ha tendido al incremento; la prevalencia para 2010 es un 20% mayor que en 2005, pasando de 13,70 a 16,50 casos por cada 100 personas, la obesidad es un 75% mayor en mujeres que en hombres, con una diferencia absoluta de 8,6 mujeres obesas más por cada 100 personas; un 19% mayor en el área urbana que en la rural, con una diferencia absoluta de 2,8 obesos más por cada 100 personas. Según la Encuesta Nacional de Situación Nutricional que presentó en noviembre del 2017 el Ministerio de Salud, el 56% de los adultos en Colombia presenta exceso de peso, el informe del Ministerio indica que uno de cada tres jóvenes y adultos en Colombia tiene sobrepeso (37,7%), mientras que uno de cada cinco es obeso (18,7%). Por lo tanto, el 56,4% de la población presenta exceso de peso, lo que significa un incremento de 5,2 puntos porcentuales con respecto al 2010<sup>65</sup>.



**Figura 10.** *Porcentaje de obesidad en la población de 18 a 64 años 2005-2010<sup>65</sup>.*

La obesidad se considera también como una enfermedad no transmisible, ya que consta de una enfermedad crónica resultado de la unión de factores genéticos, fisiológicos, ambientales y conductuales, las Enfermedades No Transmisibles (ENT) afectan desproporcionadamente a los países de ingresos bajos y medios, donde se registran más del 75% (32 millones) de las muertes por ENT, en el mundo 1,6 millones de muertes anuales pueden atribuirse a una actividad física insuficiente<sup>66</sup>.

## 2.5 LEY DE LA OBESIDAD

En el año 2009 la Ley 1355 llamada “Ley de la Obesidad”. Esta reconoce la Obesidad y las enfermedades crónicas asociadas como un problema de salud pública, prioritario y de interés nacional y pretende a través de la promoción de una alimentación equilibrada y del ejercicio, controlar la epidemia<sup>67</sup>.

## 2.6 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

En principio al paciente con obesidad se le recomienda un cambio en el estilo de vida. Aunque, si esto no funciona después de 6 meses se recurre a un tratamiento farmacológico el cual tiene como objetivos: Reducir el apetito, alterar la absorción de nutrientes o incrementar la termogénesis. Las guías de tratamiento de la obesidad recomiendan el tratamiento farmacológico para pacientes con un IMC mayor a 30 en hombres, o mayor a 27 en mujeres o con circunferencia de cintura mayor a 88 cm en mujeres, o circunferencia mayor a 102 cm en hombres y venga acompañado de otra enfermedad como, hipertensión, diabetes o dislipidemia<sup>68</sup>.

**Tabla 5.** Medicamentos antiobesidad aprobados por la FDA. Tomado y Adaptado de Ideas Pharma. 2017<sup>69</sup>.

Agente	Mecanismo de acción	Eventos adversos comunes	Contraindicaciones
Fentermina/ Topiramato	Simpatomimético /Bloquea los canales de sodio, receptores de glutamato y aumenta la actividad de GABA	Mareo, boca seca, parestesia, insomnio, irritabilidad, estreñimiento, elevación de la frecuencia cardíaca y/o presión arterial.	Enfermedad cardiovascular, hipertiroidismo, glaucoma, antecedentes de adicción, embarazo y en pacientes tratados con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO).
Orlistat	Inhibidor de la LP	Flatulencia, esteatorrea, hinchazón abdominal.	Síndrome de malabsorción, colestasis, colelitiasis, embarazo y lactancia.
Lorcaserina	Agonista del receptor 5-HT <sub>2C</sub> de serotonina	Cefalea, mareo, fatiga, náusea, boca seca, estreñimiento. En diabéticos, puede ocasionar hipoglucemia.	Embarazo.
Liraglutida	Agonista del receptor 1-GLP	Náusea, hipoglucemia, diarrea, estreñimiento, vómito, cefalea, dispepsia, reducción del apetito, dolor abdominal, fatiga, mareo, mayor secreción de lipasa.	Embarazo, antecedente familiar o personal de carcinoma medular tiroideo o neoplasia endocrina múltiple tipo 1.

Naltrexona/ Bupropión	Antagonista de opioides/ Aumenta la actividad de la proopiomelanocortina	Náusea, hipoglucemia, diarrea, estreñimiento, vómito, cefalea, dispepsia, reducción del apetito, dolor abdominal, fatiga, mareo, mayor secreción de lipasa, conducta o ideación suicida.	Hipertensión no controlada, trastornos convulsivos, anorexia nerviosa o bulimia, uso crónico de opioides, abstinencia de alcohol o de agentes antiepilépticos, insuficiencia renal crónica.
--------------------------	--	--	---

Los tratamientos estratégicos antiobesidad actúan ampliamente a nivel periférico y / o central. El escenario actual en el descubrimiento de fármacos para la terapéutica antiobesidad se centra principalmente en seguir los mecanismos de homeostasis energética<sup>7</sup>.

**Tabla 6.** Mecanismos de acción de los medicamentos antiobesidad<sup>7</sup>.

Actuación central	Actuación periférica
Mediante la regulación de la ingesta de alimentos.	Afecta la absorción de la grasa de la dieta, afectando el almacenamiento y el metabolismo de la grasa y / o aumentando la generación de calor a partir de la grasa de la dieta.

La regulación del peso corporal y la homeostasis energética se pueden ver como mecanismos reguladores de retroalimentación de múltiples componentes que proporcionan un gran número de puntos intermedios como objetivos. A largo plazo, el objetivo de punto único para el control del peso corporal puede activar los mecanismos compensatorios que conducen a la falla del tratamiento<sup>7</sup>.

Entre los fármacos que actúan a nivel central se encuentran Lorcaserina, Fentermina/Topiramato, Naltrexona/Bupropion y Liraglutida. El uso de estos medicamentos está recomendado en combinación con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física en personas con obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) o sobrepeso

(IMC 27-30 kg/m<sup>2</sup>), que presenten además enfermedades relacionadas con el exceso de peso como lo son la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares o dislipidemia<sup>4</sup>.

La tolerancia y eficacia de cada uno de estos medicamentos varía en cada persona, debido a que la diana terapéutica puede variar entre cada fármaco, al igual que los efectos secundarios estos pueden ser diferentes en cada individuo. Es recomendable estudiar a fondo la historia clínica de cada paciente para lograr acertar con el medicamento que mejor se adapte a su situación médica. Se sugiere hacer un control del peso y de los posibles efectos adversos mensualmente durante los primeros 3 meses y posteriormente cada 3 meses. El uso de estos se debe interrumpir cuando no se logre la pérdida del 5% de peso durante los 3 primeros meses o si la persona es intolerable al tratamiento<sup>4</sup>.

El *Orlistat* o tetrahidrolipstatina (THL) que es la forma saturada de lipstatina, el cual es de origen natural aislado de *Streptomyces toxytricini* en 1987. El orlistat tiene como mecanismo de acción inhibir la LP y gastrointestinal de manera irreversible a largo plazo, puesto que, la lipasa es una enzima involucrada en la hidrólisis de triglicéridos las cuales ayudan a la absorción de las grasas, se demostró que el orlistat junto con una buena dieta ayuda a la pérdida de peso, ya que tiene como efecto principal reducir la absorción de grasa y, de igual manera de calorías, aunque tiene como efectos secundarios síntomas gastrointestinales<sup>70,71</sup>.

## **2.7 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA OBESIDAD**

Como última opción para los pacientes con obesidad mórbida está la cirugía bariátrica, la cual es el único tratamiento que ha demostrado ser capaz de producir una pérdida de peso significativa a largo plazo en los enfermos que padecen obesidad mórbida, esta puede ayudar a mejorar el pronóstico a largo plazo de estos, consiguiendo una menor mortalidad que en los pacientes tratados de manera conservadora<sup>72</sup>.

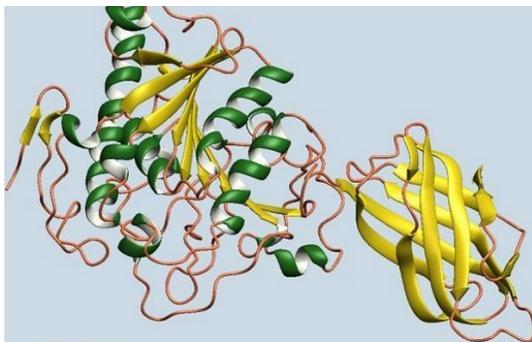
Además de disminuir la mortalidad, la cirugía bariátrica presenta otros beneficios para el paciente obeso mórbido, como una mejora significativa en las enfermedades asociadas con la obesidad como la diabetes mellitus (DM) o la hipertensión arterial

(HTA). Sin embargo, no existe una adecuada para todos los pacientes, el bypass gástrico (BPG) es actualmente la técnica más frecuentemente utilizada y se considera la técnica de referencia, otra de las técnicas que se encuentra es la derivación biliopancreática (DBP), la cual es una cirugía malabsortiva y se considera una técnica que permite una mayor pérdida de peso y con más complicaciones a largo plazo<sup>72</sup>.

## 2.8 LIPASA PANCREÁTICA

Las lipasas o acil-éster-hidrolasas son unas enzimas lipolíticas sintetizada y secretada por las células acinares del páncreas. Actúan en el proceso de hidrólisis de los triglicéridos, las cuales necesitan de cofactores, hormonas y sales biliares para poder funcionar. Éstas tienen una estereoespecificidad, que se refiere a la capacidad de distinguir e hidrolizar de forma específica cada una de las uniones éster del ácido graso con el glicerol<sup>73</sup>.

Estructuralmente las lipasas presentan un dominio canónico compuesto por ocho cadenas  $\beta$  que forman una hoja  $\beta$ , estas cadenas están conectadas por hélices  $\alpha$ , que quedan empaquetadas a ambos lados de la hoja  $\beta$ . Este núcleo central es el responsable directo de la actividad catalítica y define el plegamiento  $\alpha/\beta$ -hidrolasa, común para muchas hidrolasas de origen filogenético y funciones catalíticas diferentes<sup>3</sup>. (Ver Figura 11)



**Figura 11.** Estructura de la lipasa. Tomada de F H Manhey. Enzimas. 2017<sup>74</sup>.

Los componentes estructurales clave de la lipasa incluyen la tapa, el bolsillo de unión, el orificio de oxianión y el enlace disulfuro. Las lipasas implican una estructura de tapa o de aleta, que está compuesta de una o más hélices  $\alpha$  de longitud variable con dos segmentos de bisagra en ambos extremos y es esencial para exponer un parche hidrófobo en presencia de un sustrato. El bolsillo de unión de lipasas está presente en la lámina  $\beta$  central, que puede ser un sitio de unión hidrofóbico similar a grietas localizado cerca de la superficie de la proteína o sitios de unión tipo túnel o en forma de túnel. El orificio de oxianión es otro componente importante que influye en gran medida en la eficacia catalítica de la enzima. Durante la hidrólisis, se genera un intermedio tetraédrico cargado negativamente. Los residuos del orificio de oxianión desempeñan un papel clave en la estabilización de este ion oxígeno mediante enlaces de hidrógeno. Siempre, uno de los residuos del orificio de oxianión se coloca al lado del residuo de serina nucleofílico, mientras que el segundo residuo se coloca entre la cadena  $\beta_3$  y la hélice  $\alpha$ . Además, las lipasas son proteínas ricas en cisteína que contienen de uno a cuatro enlaces disulfuro para mantener su estructura. Los puentes disulfuro formados entre residuos de cisteína contribuyen significativamente a la estabilidad conformacional al disminuir la entropía de la proteína<sup>75</sup>.

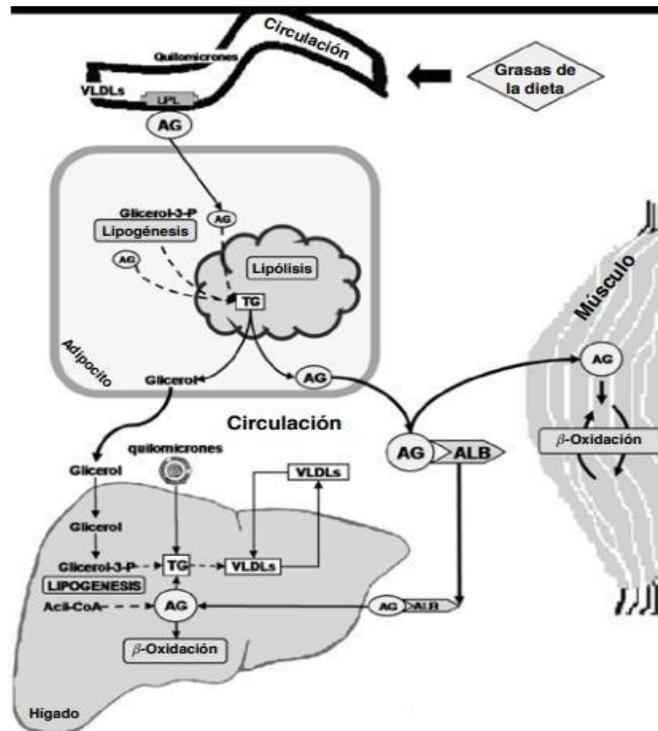
El dominio N-terminal comprende los residuos de los aminoácidos 1 al 336; se le conoce como el dominio catalítico, debido a que se encuentra el sitio activo de la enzima. Este sitio está compuesto por la triada de aminoácidos Ser152, Asp176 e His263. Por esto, se le atribuye a la lipasa que tiene una extraordinaria competencia como biocatalizador<sup>75,76</sup>.

El dominio C-terminal contiene los residuos de los aminoácidos 337 al 449. Este dominio está unido a la colipasa, que es una subunidad requerida para la actividad enzimática de la lipasa. La colipasa es una pequeña proteína secretada por el páncreas que se une a la región de enlace éster del triglicérido y posteriormente a la lipasa mediante interacciones electrostática. A diferencia de la mayoría de las enzimas, la lipasa debe actuar en un medio heterogéneo, la interfase aceite-agua. Para que su actividad sea significativa se precisa que la grasa forme una emulsión fina gracias a la acción de la masticación, la actividad motora gástrica, la lipólisis preilórica y sales biliares. Éstas últimas tienden a interponerse entre la lipasa y su sustrato y es

necesario un cofactor que permita actuar a la lipasa, la colipasa. El ph óptimo es de 6. En presencia de la colipasa y un ph óptimo la lipasa libera ácidos grasos y monoglicéridos de una manera rápida y eficiente<sup>76, 77</sup>.

## 2.9 LA LIPASA PANCREÁTICA COMO DIANA TERAPÉUTICA

Para el tratamiento de la obesidad se tiene como objetivo importante el desarrollo de inhibidores de la digestión y absorción de nutrientes; al ser los triglicéridos la mayor parte de la ingesta de las grasas en la dieta, la LP es una enzima gastrointestinal que tiene como papel fundamental hidrolizar los enlaces de éster de los triglicéridos a diglicéridos, después monoglicéridos y finalmente a ácidos grasos libres, lo cual va ayudar a el ingreso de lípidos en el metabolismo<sup>78</sup>. (Ver Figura 12)



**Figura 12.** Integración del metabolismo de los lípidos. Tomado de Morales J. Obesidad un enfoque multidisciplinario. 2010<sup>46</sup>.

Para encontrar nuevos compuestos con actividad inhibitoria de LP y a la vez agentes antiobesidad, se han utilizado cribados con varias especies vegetales, bacterianas, fúngicas y marinas. Actualmente, Orlistat es el único fármaco que inhibe la LP clínicamente aprobado. Sin embargo, su uso puede causar reacciones adversas gastrointestinales desagradables como lo son la esteatorrea y flatulencias<sup>79</sup>.

Es por ello que la LP es tan atractiva para ser usada como diana terapéutica para dar solución al problema de la obesidad y está generando que se estén llevando a cabo posibles tratamientos basados en otras fuentes que generen menos daños al individuo.

## **2.10 INHIBIDORES DE LA LIPASA PANCREÁTICA**

Con el pasar de los años se han venido realizando búsquedas de tratamientos que permitan encontrar un tratamiento que ayude a las personas que sufren de obesidad sin ocasionarles más daños a su salud. La inhibición de la LP actualmente es uno de las alternativas más prometedoras para la creación de un nuevo tratamiento. Se han hallado inhibidores de la lipasa con gran potencial de inhibición que podrían implementarse futuramente para el desarrollo de tratamientos con menos efectos adversos, ya que, se obtienen de forma natural.

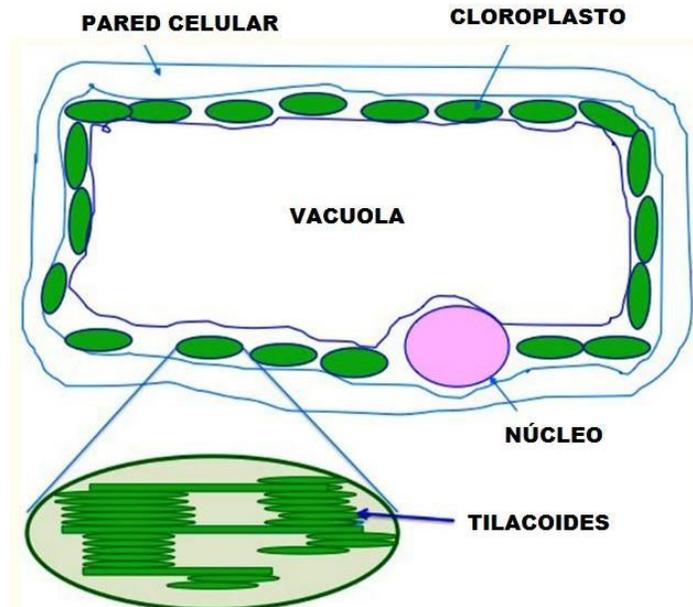
A continuación, se clasifican los inhibidores por grupos de características similares, seguidamente se organizan en orden de importancia de acuerdo a su porcentaje de inhibición. Estos probablemente podrán ser utilizados en un futuro para la creación de un fármaco.

### **2.10.1 Extractos de plantas, árboles y frutas (flavonoides)**

Se han encontrado en los últimos años gran cantidad de plantas, árboles y frutas que han sido identificados con potencial para lograr inhibir la LP.

### 2.10.1.1 Las proteínas hidrofóbicas en los tilacoides:

Los tilacoides son las membranas de los cloroplastos de las hojas verdes responsables de la reacción de la luz en la fotosíntesis (Ver Figura 13). Son probablemente las membranas biológicas más complejas y se organizan en membranas emparejadas continuas que tienen diferente composición y función. Los tilacoides se encuentran en los cloroplastos de hojas verdes y en una mayor concentración en las hojas de color verde oscuro en comparación con las hojas de color verde claro. Los tilacoides además de las proteínas contienen fosfolípidos, galactolípidos y pigmentos que forman la membrana. Los tilacoides se construyen como pilas, que se conectan entre sí a través de una estructura grana. Juntos forman una estructura tridimensional estrechamente comprimida y estable que es capaz de resistir las fuerzas externas del entorno, pero conserva una gran flexibilidad<sup>80</sup>.



**Figura 13.** Estructura de una célula vegetal señalando la localización de los tilacoides<sup>80</sup>.

La característica de las proteínas es que se extienden por la membrana, lo que significa que son hidrófobas y atraen a superficies hidrófobas como los lípidos. En el estómago y

el intestino, los tilacoides son resistentes a la degradación por enzimas gástricas y pancreáticas. Esta es una propiedad importante, ya que los tilacoides permanecen en el intestino durante varias horas, antes de que se degraden por completo. A través de esta estabilidad, la digestión de los alimentos en presencia de tilacoides se prolonga durante mucho tiempo, permitiendo que los productos digestivos lleguen al intestino distal para liberar las hormonas de la saciedad. Los tilacoides inhiben la actividad de la lipasa/colipasa de una manera dependiente de la dosis. La inhibición se debe a la unión de los tilacoides a la interfaz de triglicéridos, cubriendo así el sustrato a hidrolizar. Los tilacoides también se unen al complejo de lipasa/colipasa pancreática. La hidrólisis de la gota de aceite ocurre así más lentamente. Las enzimas intestinales degradan gradualmente los tilacoides, lo que permite completar la digestión de las grasas. Por lo tanto, no hay esteatorrea. Los ácidos grasos se forman al 100% a partir de triacilglicerol con tilacoides, mientras que con orlistat. El 25% de la grasa dietética deja el intestino sin digerir. La grasa no digerida, es decir, el triacilglicerol no libera ningún péptido de saciedad gastrointestinal<sup>80</sup>. Estas características lo convierten en la mejor alternativa de un posible tratamiento para la obesidad encontradas en esta revisión.

#### 2.10.1.2 El gel de Aloe vera:

El aloe vera es una de las plantas medicinales terapéuticas más sagradas de la naturaleza (Ver Figura 14). Posee un porcentaje de inhibición de la LP significativamente mayor que el del Orlistat in vitro<sup>81</sup>.



**Figura 14.** *Hojas de aloe vera recién cortadas*<sup>81</sup>.

Al evaluar cinéticamente la reacción, ésta presentó una inhibición mixta. Este es un tipo importante de inhibición que se produce cuando el inhibidor es capaz de unirse tanto al complejo enzimático libre como al complejo enzima-sustrato<sup>81</sup>.

Es de los inhibidores con mayor potencial de inhibición y el cual cumple con grandes características que lo postulan como un agente del que se puede desarrollar futuramente un medicamento bajo en efectos secundarios contra la obesidad.

**Tabla 7.** Porcentaje de inhibición del Gel de Aloe Vera contra enzimas clave<sup>81</sup>.

<i>Muestra</i>	<i>Porcentaje de inhibición</i>		
	<i>α-amilasa</i>	<i>α-glucosidasa</i>	<i>LP</i>
<i>Acarbosa*</i>	96.64 ± 0.10	62.70 ± 0.15	70.58 ± 0.50
<i>Aloe Vera</i>	-4.88 ± 0.09	-0.81 ± 0.33	85.56 ± 0.91

*Nota.* \*acarbosa: control positivo.

### 2.10.1.3 Plantas usadas en la medicina tradicional tailandesa:

Se ha encontrado que once diferentes plantas de la medicina tradicional tailandesa, han sido catalogadas como fuertes inhibidores de las enzimas digestivas de carbohidratos y lípidos, debido a su gran cantidad de polifenoles y flavonoides. Las hierbas medicinales se han sugerido actualmente como una fuente alternativa de actividades antihiper glucémicas, antihiperlipidémicas y antioxidantes potencialmente útiles. Las que presentan mayor % de inhibición son<sup>82</sup>:

- ***Syzygium aromaticum*:** También llamado clavo de olor, es una especia perteneciente a la familia *Myrtaceae*, la cual se caracteriza por habitar en ambientes principalmente tropicales, es originaria de Indonesia. El aceite de clavo de olor ha sido ampliamente investigado debido a propiedades

medicinales<sup>83</sup>. Se demostró su fuerte potencial inhibitorio sobre la LP, superior a las demás plantas estudiadas.<sup>82</sup>.

- ***Cassia alata***: Es comúnmente conocida como un miembro de la familia *Leguminosae*, un arbusto perenne que crece en las regiones climáticas subtropicales de china, se usa como una planta ornamental y medicinal<sup>84</sup>.
- ***Rhinacanthus nasutus***: Es una hierba popular china distribuida principalmente en China y Taiwán, a menudo se consume como té o bebida saludable en el mercado. Está bien documentado que la ingesta de *R. nasutus* puede proteger contra la inflamación, cáncer y bacterias<sup>85</sup>.
- ***Thunbergia laurifolia***: Pertenece a la familia *Acanthaceae* y se conoce en tailandés como "Rang Chuet". Esta planta se usa comúnmente para el alivio de los síntomas, que incluyen dolor, inflamación, edema, dolor de cabeza y sed excesiva, y como antídoto contra los venenos en la medicina tradicional tailandesa<sup>86</sup>.
- ***Cissus quadrangularis***: Es una de esas plantas, que está disponible en su mayoría en las regiones tropicales de la India con valor medicinal y contenido de fibra rico en sus raíces, así como en el tallo<sup>87</sup>.

**Tabla 8.** Plantas usadas en la medicina tradicional tailandesa con mayor porcentaje de inhibición de la Lipasa Pancreática<sup>82</sup>.

NOMBRE CIENTÍFICO	PARTE USADA	COMPUESTOS BIOACTIVOS	PROPIEDADES MEDICINALES	% DE INHIBICIÓN DE LP
<i>Syzygium aromaticum</i>	Brotes	Eugenol (aceite esencial), flavonoides, hidroxiácidos aromáticos, taninos, triterpenoides	Antioxidante, antiulceroso, inmunomodulador, anticanceroso, antidiabético	85.93 ± 0.53
<i>Cassia alata</i>	Hojas	Antraquinonas, flavonoides	Antioxidante, antiinflamatorio, antimicrobiano	59.24 ± 1.37
<i>Rhinacanthus nasutus</i>	Hojas	Rhinacanthin	Antidiabetes, antimicrobiano, antiproliferativo.	55.82 ± 4.34
<i>Thunbergia laurifolia</i>	Hojas	Ácido rosmarínico, polifenoles, carotenoides, esteroides.	Antiinflamatorio, antimutagénico, antidiabetes, hepatoprotector	54.25 ± 3.00
<i>Cissus quadrangularis</i>	Partes aéreas	Flavonoides, triterpenoides, taninos	Antidiabetes, hepatoprotector, antiobesidad, salud ósea	21,42 ± 4,36

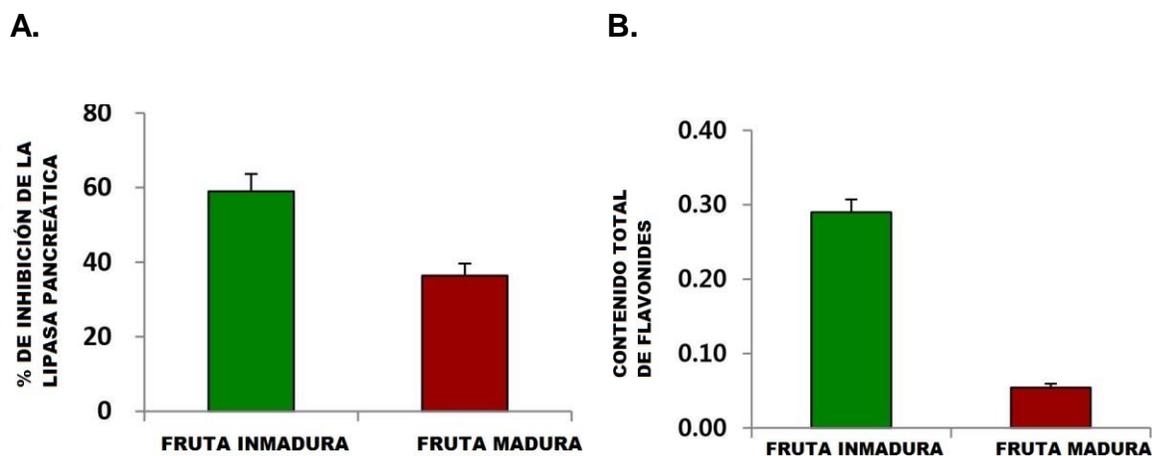
#### 2.10.1.4 *Cudrania Tricuspidata*:

Los productos de soja fermentada, conocidos como alimentos funcionales fermentados, son famosos por sus numerosos beneficios para la salud, incluida la actividad antioxidante, la inhibición de la LP y los efectos antiobesidad *in vivo*. En la naturaleza existen varios productos naturales con efectos antiobesidad, entre ellos, *Cudrania tricuspidata* (Ver Figura 15). Esto es debido a las agliconas flavonoides, que incluyen genisteína, daidzeína, gliciteína, luteolina y quercetina<sup>88</sup>.



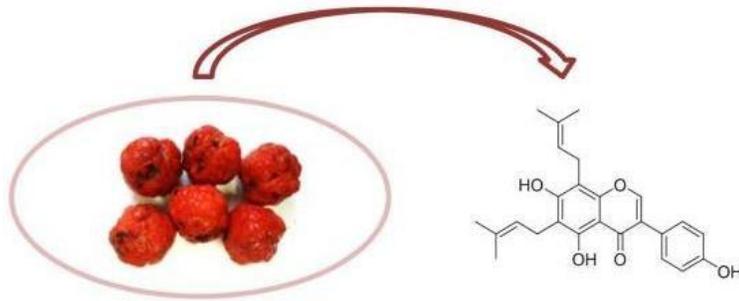
**Figura 15.** Frutos de *Cudrania tricuspidata* en su estado inmaduro y maduro<sup>89</sup>.

Los frutos inmaduros de *Cudrania tricuspidata* logran una inhibición de la LP más fuerte, en comparación con los frutos maduros, lo que sugiere que es beneficiosa para la regulación de la obesidad<sup>89</sup>. (Ver Figura 16)



**Figura 16.** a. Porcentaje de inhibición de la LP por los frutos de *Cudrania tricuspidata* en su estado inmaduro y maduro. b. Contenido total de Flavonoides de los frutos de *Cudrania tricuspidata* en su estado inmaduro y maduro<sup>89</sup>.

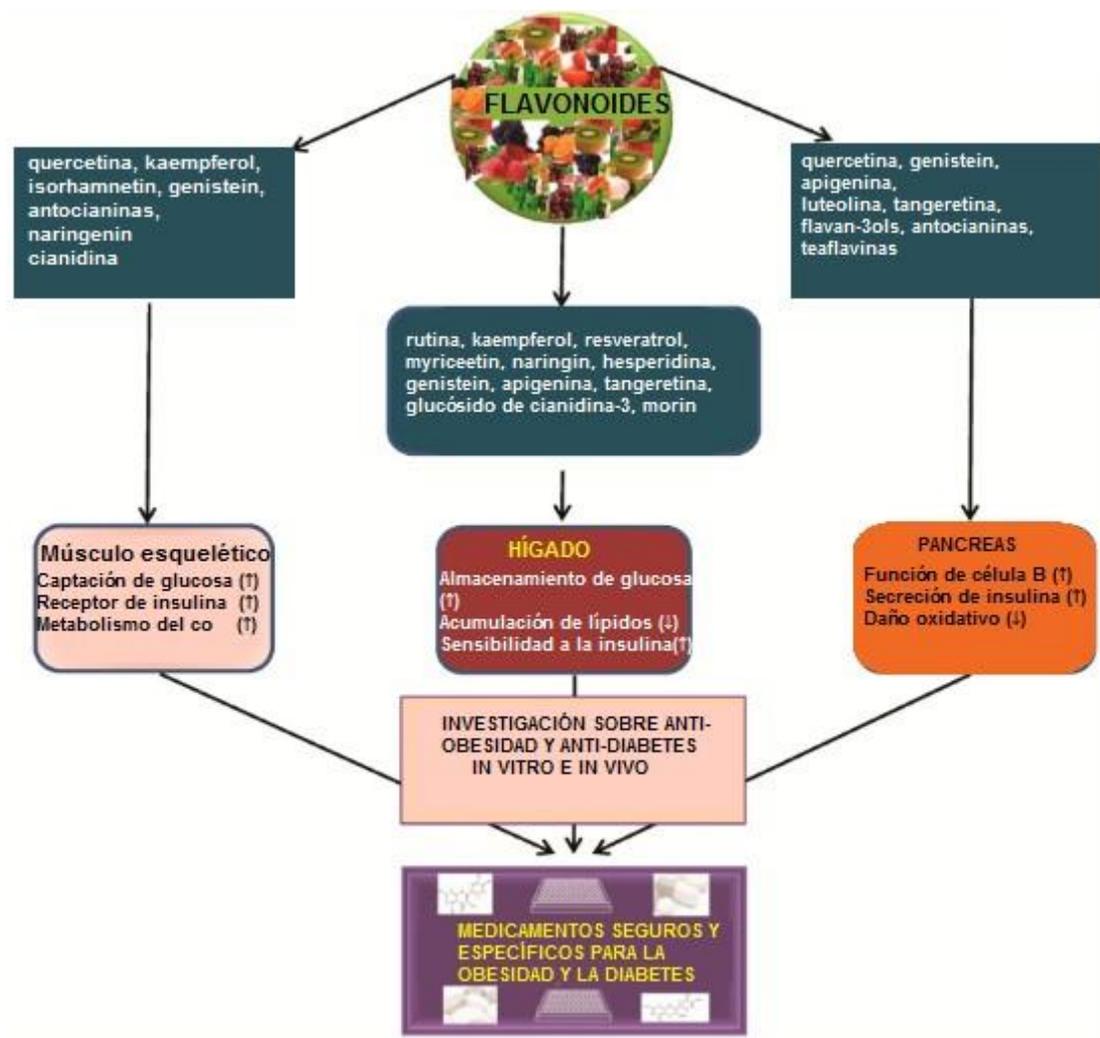
Se dice que ésta, tiene en sus frutos un isoflavonoide 6,8-diprenilgenisteína (DPG) (Figura 17) el cual inhibe la LP sin ningún efecto sobre el apetito y es clave en la síntesis de triglicéridos<sup>90</sup>.



**Figura 17.** Isoflavonoide 6,8-diprenilgenisteína de *Cudrania tricuspidata*<sup>90</sup>.

#### 2.10.1.5 Flavonoides:

Se ha visto que los Flavonoides tienen efectos antiobesidad y antidiabéticos (Ver Figura 18), puesto que, estas enfermedades estimulan la producción aumentada o disminuida de citoquinas inflamatorias, la expresión de diferentes metabolitos y la señalización intracelular, activando o inhibiendo diferentes citoquinas, enzimas y metabolitos para prevenir la inflamación, el estrés oxidativo y el metabolismo, aumentando la secreción de insulina y reduciendo el daño oxidativo y la acumulación de lípidos en el cuerpo<sup>91</sup>.



**Figura 18.** Efecto antiobesidad y antidiabetes de los flavonoides y sus efectos posteriores en los músculos esqueléticos, el hígado y el páncreas<sup>91</sup>.

### 2.10.1.6 El Pinhão:

O la semilla del árbol conífero *Araucaria angustifolia*, se consume en gran medida como alimento, el pelaje o la capa externa de este fruto es rica en taninos, los cuales son capaces de inhibir  $\alpha$ -amilasas pancreáticas y salivales, estos también están asociados con la inhibición de las lipasas, especialmente la LP, generando así soluciones antiobesidad<sup>30</sup>.

### **2.10.1.7 El aceite esencial de *Rhaponticum acaule*:**

Una planta del norte de África, indicó mediante un ensayo in vitro dos tipos de inhibición de la LP: La inactivación reversible obtenida con compuestos anfifílicos, como los detergentes y algunas proteínas. Esta inhibición se debe a la modificación de la calidad de la interfaz, que impide la unión de la lipasa a la interfaz; la inhibición irreversible se obtuvo en presencia de colipasa y sal biliar y no puede ser suprimida por la renovación o el exceso de la interfaz. La inhibición irreversible se obtuvo con reactivos específicos<sup>92</sup>.

### **2.10.1.8 El té (*Camellia sinensis*):**

Posee muchos efectos beneficiosos para la salud, en particular la prevención de la obesidad y la mejora del metabolismo de los lípidos. Los polifenoles del té son predominantemente catequinas y taninos. Se ha informado que estas catequinas y sus derivados poseen propiedades antioxidantes, antiglicémicas, anticancerígenas y antilipidémicas. También las teaflavinas y los polifenoles polimerizados pueden alterar el metabolismo de los lípidos al inhibir la síntesis de ácidos grasos y mejorar la oxidación de los ácidos grasos<sup>93</sup>.

### **2.10.1.9 *Cosmos caudatus*:**

También conocido como 'Ulam raja' es una ensalada popular entre los malayos y se ha utilizado tradicionalmente a lo largo de los siglos por sus propiedades nutricionales y medicinales. El extracto etanólico de esta causa la inhibición de las actividades de las enzimas metabolizadoras de grasa, es decir, LP y lipoproteína lipasa *in vitro*. Por lo tanto, podría ser útil en la prevención y el tratamiento de la obesidad al limitar la digestión, la absorción y la acumulación de grasas en la dieta en el tejido adiposo<sup>94</sup>.

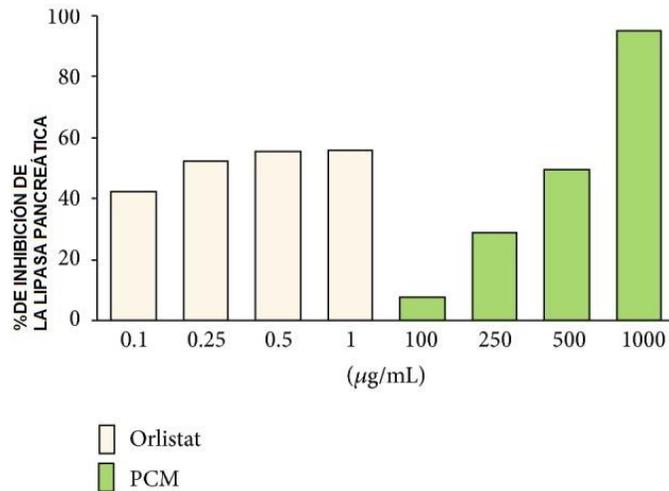
### **2.10.1.10 Citrolive:**

Se pudo observar que recientemente hay una tendencia de realizar tratamientos con productos biológicamente activos, se presentó un compuesto llamado Citrolive, el cual se obtiene de la combinación de iridoides de oliva y flavonoides cítricos, se vio que este puede inhibir la LP aunque en comparación con el Orlistat no fueron resultados relevantes, pero se encontró que este compuesto tuvo un efecto importante en la reducción de los niveles plasmáticos de triglicéridos y ayudó a los síntomas de la inflamación hepática causados por una dieta alta en grasas, además de aumentar el colesterol total en materia fecal<sup>95</sup>.

### **2.10.1.11 *Diospyros kaki fruit* y *Citrus unshiu peel* (PCM):**

Es una formulación herbal entre *Diospyros kaki fruit* y *Citrus unshiu peel*. Los compuestos biológicos y múltiples de estas dos hierbas, ejercen un efecto antiobesidad relacionado con las actividades antioxidantes y de la LP. Inhiben la absorción de triglicéridos a través de la inhibición de la LP y tiene efectos preventivos sobre la supresión de los parámetros lipídicos en suero y la acumulación de grasa visceral en ratas. Se evaluó el IC 50 del PCM en comparación con el Orlistat<sup>96</sup>. (Ver Figura 19)

- **EI IC50:** Se define simplemente como la concentración de inhibidor que disminuye la biotransformación de un sustrato a una sola concentración especificada en un 50%<sup>97</sup>



**Figura 19.** *Inhibición de la LP por PCM en comparación con el Orlistat*<sup>96</sup>.

El resultado obtenido mostró que PCM inhibió la actividad de la LP con IC 50 de 507,01 µg/ml en comparación con orlistat con IC 50 de 0,218 µ g/ml PCM no fue más efectivo que el control positivo (orlistat)<sup>96</sup>.

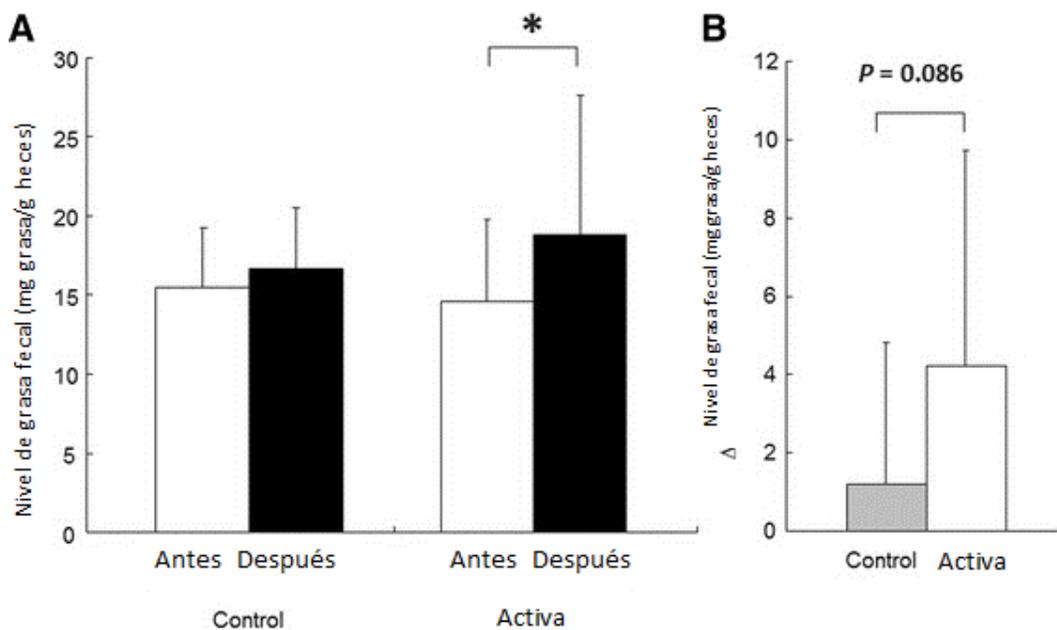
#### **2.10.1.12 El tratamiento de arroz integral germinado (GBR):**

Es un nuevo alimento funcional con alto contenido de fibra y compuestos bioactivos con propiedades promotoras de la salud. Se mostró en los estudios una reducción significativa en el tejido adiposo blanco total (abdominal, epididimal y perirrenal) y la contracción en adipocitos. Esto puede ser posible a la supresión de la digestión grasa de la dieta mediante la inhibición de la LP con la posterior excreción de la grasa no digerida. También se evidenció que este tratamiento produce una reducción del esteatosis, lo que sugiere el posible papel de GBR en la restauración del daño hepático causado por una dieta alta en grasas. Los beneficios del GBR sobre la obesidad pueden atribuirse en parte a sus altas fibras dietéticas, vitaminas, minerales, fitoesteroles, polifenoles y tocotrienoles<sup>98</sup>.

## 2.10.2 Bacterias

### 2.10.2.1 *Lactobacillus gasseri* (LG2055):

Es una bacteria probiótica del ácido láctico que se origina en el intestino humano. Tiene la capacidad de mejorar el entorno intestinal y ejerce efectos antiobesidad. Tiene la capacidad de suprimir la actividad de la LP, esta tiene un mecanismo el cual media la supresión de la absorción de lípidos y un aumento en la excreción de grasa fecal en humanos, lo cual ayuda a prevenir la grasa en el perímetro abdominal<sup>99</sup>. (Ver Figura 20)

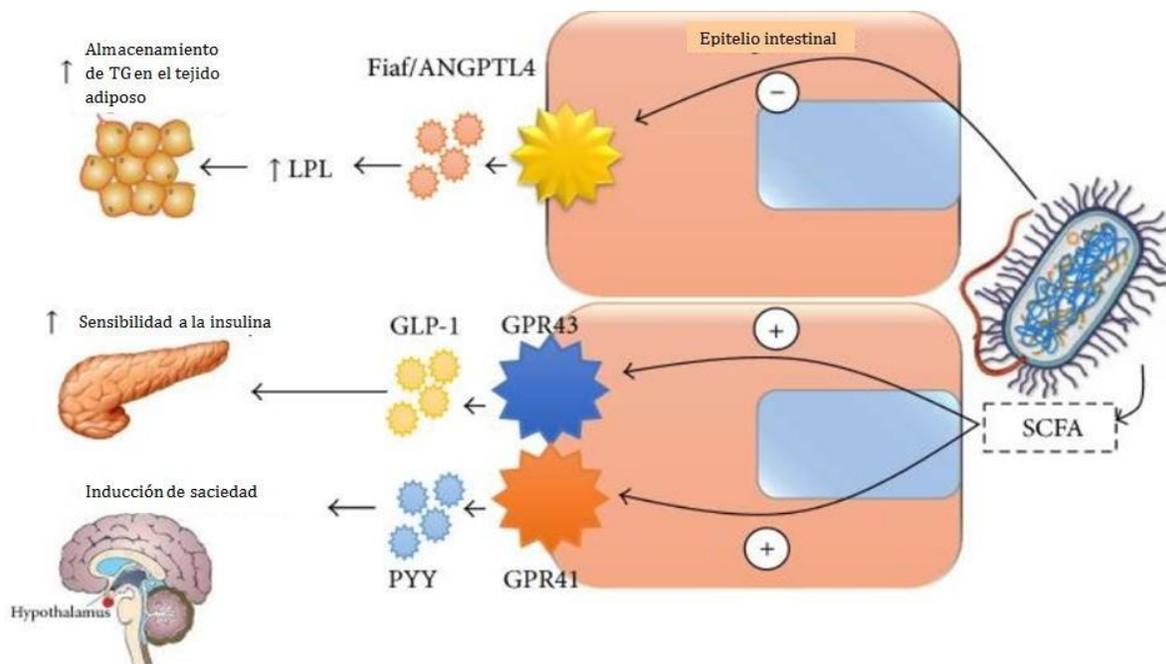


Nota(A) Se tomaron muestras de heces durante los últimos tres días del período pre-observacional (antes) y el período de admisión de leche fermentada (después), y se determinaron los niveles de grasa fecal. (B) La cantidad de cambio en los niveles de grasa fecal en el control y grupos de leche fermentada activa con *Lactobacillus gasseri*

**Figura 20.** Efecto de la ingesta de leche fermentada que contiene *Lactobacillus gasseri* SBT2055 (LG2055) en la excreción de grasa fecal en humanos<sup>99</sup>.

### 2.10.2.2 El factor adipocito inducido por ayuno o la proteína angiopoyetina tipo 4 (Fiaf/ANGPTL4):

Se han venido desarrollando investigaciones que exponen que el factor adipocito inducido por ayuno o la proteína angiopoyetina tipo 4 (Fiaf/ ANGPTL4) es un gen diana para las proteínas activadas por el receptor de peroxisoma (PPAR) y es producido por las células epiteliales del intestino grueso y el hígado. Fiaf/ANGPTL 4 inhibe la lipoproteína lipasa (LPL) que causa la acumulación de grasa en los tejidos periféricos. La inhibición de Fiaf por la microbiota intestinal con un aumento resultante de LPL puede ser un mecanismo para la adiposidad intestinal inducida por bacterias intestinales. La manipulación controlada de la microbiota intestinal puede alterar la expresión de esta hormona<sup>100</sup>.



*Nota:* TG: triglicéridos, LPL: lipoproteína lipasa, Fiaf: factor adipocito inducido en ayunas, ANGPTL-4: proteína angiopoiteína-4, GLP-1: péptido glucagón-1, GPR43 y GPR41: receptores acoplados a proteína G 43 y 41, PYY: péptido YY y SCFA: ácidos grasos de cadena corta. El signo menos indica efecto inhibitorio; signo más indica efecto estimulante.

**Figura 21.** Mecanismo propuesto de los cambios en el eje hormonal del intestino por la microbiota intestinal<sup>101</sup>.

### 2.10.2.3 Microbiota intestinal:

Se formuló la hipótesis de que puede existir un perfil de microbiota específico para un huésped obeso con un comportamiento de mayor rendimiento energético. Los prebióticos y probióticos tienen funciones fisiológicas que contribuyen a la salud de la microbiota intestinal, manteniendo un peso corporal saludable y control de los factores asociados con la obesidad a través de sus efectos sobre los mecanismos que controlan la ingesta de alimentos, peso corporal, microbiota intestinal y procesos inflamatorios. La terapia probiótica se propone como una estrategia prometedora en el tratamiento de los trastornos metabólicos y la obesidad debido a su restauración de la composición de la microflora y el mantenimiento de la salud humana<sup>102</sup>.

### 2.10.3 Endófitos en plantas

#### 2.10.3.1 *Viola odorata*:

Es una planta que pertenece a la familia *Violaceae* y comúnmente es conocida como violeta dulce. Es una planta de floración dura y herbácea con propiedades medicinales y nativa de Europa, Asia, América del Norte y Australia. En la India, crece en Cachemira y otras partes del Himalaya occidental en altitudes que van de 1500 a 1800 metros. Crece salvaje especialmente en lugares expuestos a la luz solar directa<sup>103</sup>.

Los endófitos micóticos asociados con *Viola odorata* tienen un inmenso potencial bioactivo como inhibidores de LP<sup>103</sup>.

- ***Aspergillus sp***: Son un grupo ubicuo de hongos filamentosos que abarca más de 200 millones de años de evolución. Tienen un impacto en la salud humana y la sociedad y hay más de 180 especies oficialmente reconocidas, incluidos 20 patógenos humanos, así como especies beneficiosas utilizadas para producir alimentos y enzimas industriales. Este género se encuentra en todo el mundo, y la mayoría de las especies degradan los polisacáridos de la planta. Debe

enfatzarse que, entre las diferentes especies *Aspergillus oryzae* y *Aspergillus niger* están en la lista generalmente reconocida como segura (GRAS) de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en los Estados Unidos. Existen varias especies con gran potencial como fuentes de lipasas con propiedades importantes para aplicaciones<sup>104</sup>. Actualmente se ha encontrado que cuenta con un gran potencial de inhibición de la LP y que se puede considerar un agente del cual se pueden extraer sus propiedades para la creación de un medicamento contra la obesidad.

- ***Peniophora sp:*** Pertenece a la clase *Basidiomycetes*, orden *Aphylllophorales* y familia *Corticaceae*. Esta familia contiene algunos productores-géneros conocidos de lacasa, p. *Phlebia*. Las cepas de *Peniophora* son descomponedores comunes de la tala de pino, madera para pasta y otros productos de madera<sup>105</sup>.
- ***Fusarium nematophilum:*** Se describe y se compara con especies morfológicamente similares del género. La especie está ampliamente distribuida, pero es relativamente rara<sup>106</sup>.
- ***Fusarium solani:*** Es ampliamente encontrado como el patógeno transmitido por el suelo y las semillas que causa diversas enfermedades como la podredumbre de la raíz, marchitez en vegetales, leguminosas, semillas oleaginosas y cultivos ornamentales. Causa pérdidas severas al valor económico, medicinal e industrial del cultivo<sup>107</sup>.

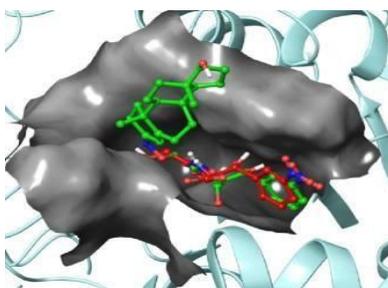
Los extractos o fracciones endofíticos de estos pueden explorarse para desarrollar un fármaco potencial para tratar la obesidad aislando las moléculas potentes, ya que, el IC 50 µg/ml en algunos de estos es demasiado bueno, como por ejemplo el del *Aspergillus*<sup>103</sup>.

**Tabla 9.** Actividad antiobesidad (IC 50  $\mu\text{g/ml}$ ) de hongos endofíticos aislados de *V. odorata*<sup>103</sup>.

Microorganismo identificado	La actividad anti-obesidad IC 50 (g / ml)
Orlistat*	0,49 $\pm$ 0,06
<i>Aspergillus sp.</i>	03.80 $\pm$ 0.23
<i>Peniophora sp.</i>	05,85 $\pm$ 0,5
<i>Fusarium nematophilum</i>	06,52 $\pm$ 0,95
<i>Fusarium solani</i>	07,00 $\pm$ 0,39

#### 2.10.4 HERRAMIENTAS COMPUTACIONALES PARA EL DISEÑO DE FÁRMACOS INHIBIDORES DE LIPASA PANCREÁTICA

Los métodos computacionales de alta velocidad son utilizados actualmente como una herramienta de gran ayuda por su rapidez y bajo costo. El acceso a un gran número de estructuras de cristal de proteína de alta resolución, cribado de alto rendimiento, acoplamiento de proteína-ligando y otros diversos protocolos ha acelerado enormemente el proceso de descubrimiento de fármacos. Se han identificado diversos inhibidores potentes contra la LP utilizando la base de datos de moléculas naturales ZINC entre las que se encuentra moléculas de plomo los cuales se unieron al importante residuo de la tríada catalítica Ser152<sup>108</sup>.



**Figura 22.** Moléculas de plomo en unión con el sitio activo de la Lipasa Pancreática<sup>108</sup>.

### 3. DISEÑO METODOLÓGICO

#### 3.1 Tipo de estudio:

Revisión sistemática de tipo descriptivo. Se tuvieron en cuenta artículos originales de investigaciones publicadas desde el 2015 hasta el mes de Mayo del año en curso, las palabras claves para la realización de la búsqueda de los artículos se hizo en un idioma:

- INGLÉS: “Inhibition lipase pancreatic AND Obesity”

La base de datos explorada fue:

- PubMedCentral: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>

#### 3.2 Universo:

1526 Artículos científicos en idioma inglés de la base de datos PubMed relacionados con alternativas de posibles tratamientos contra la obesidad.

#### 3.3 Población:

698 Artículos científicos relacionados con alternativas de posibles tratamientos que inhiban la LP actualmente para combatir la obesidad.

#### 3.4 Muestra:

19 Artículos científicos que buscarán tratamientos no convencionales donde se inhibiera a la LP como posible tratamiento para combatir la obesidad, y además que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión.

### 3.5 Criterios de inclusión:

- Involucrar la obesidad
- Tener como objetivo la inhibición de la LP

### 3.6 Criterio de exclusión:

- Artículos de revisión

Se excluyeron debido a que, se tenía como propósito la recopilación de información verídica, que se haya confirmado experimentalmente.

La consulta de los artículos de investigación se realizó en las bases de datos expuestas, entre finales del 2017 y principios del 2018.

La primera búsqueda se realizó teniendo en cuenta solamente las palabras claves:

**Tabla 10.** Primera filtración.

<i>BASES DE DATOS</i>	<i>NÚMERO DE ARTÍCULOS</i>
<i>Pubmed Central</i>	<i>1526</i>

Posteriormente, se aplicaron los criterios de inclusión y de exclusión para elegir los artículos, se obtuvo el siguiente banco de artículos, seleccionando los filtros de la base de datos que nos llevaran a cumplir con dichos criterios.

**Tabla 11.** Segunda Filtración.

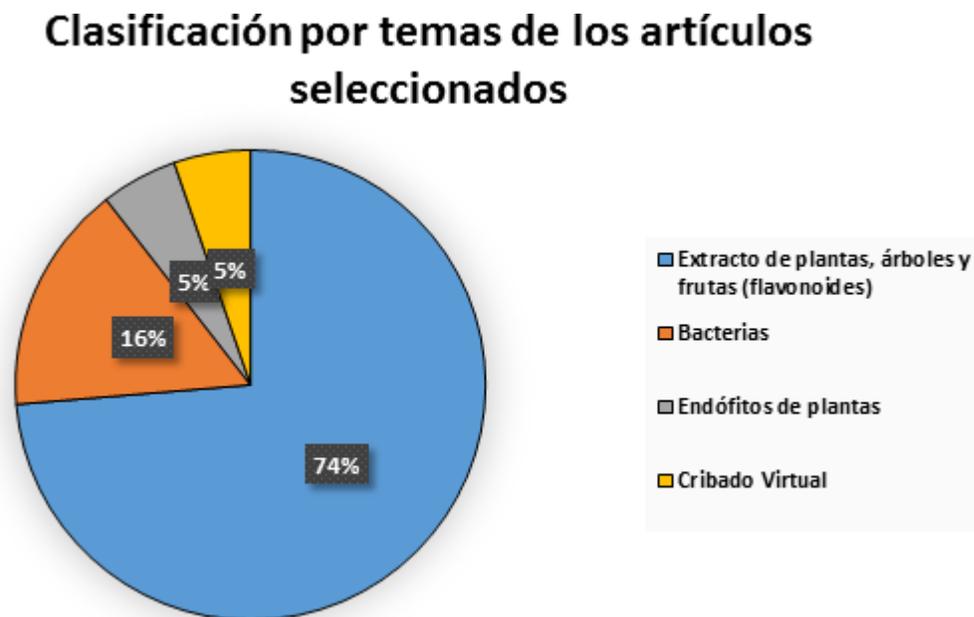
<i>BASES DE DATOS</i>	<i>NÚMERO DE ARTÍCULOS</i>
<i>Pubmed Central</i>	<i>698</i>

Después de esta filtración, se procedió a leer y revisar detalladamente cada uno de los resultados obtenidos. Se pudo apreciar que la base de datos no era específica para los criterios establecidos, puesto que, incluía artículos referentes a temas como diabetes, pancreatitis, cáncer pancreático, desórdenes metabólicos, tratamientos quirúrgicos como el ByPass, cambio de células pancreáticas, terapias génicas, interruptores endocrinos, enfermedad del hígado graso, enfermedades cardiovasculares, bacterias reductoras de lípidos y demás contenido que no contribuía con nuestra búsqueda. Además, nombraban a la LP con otro fin diferente al de la inhibición como tratamiento de la obesidad.

Finalmente, para cumplir con los criterios expuestos, la revisión sistemática se realizó con 19 artículos de investigación originales, los cuales fueron seleccionados teniendo en cuenta la importancia, relevancia y el aporte que pueden realizar a la revisión.

#### 4. RESULTADOS

Los artículos seleccionados se clasificaron según el tema de investigación al que pertenecían (Ver Figura 23).



**Figura 23.** Clasificación por tema de los artículos seleccionados.

En la gráfica 23 se relacionan los temas de mayor importancia y los que cumplieron con los criterios expuestos anteriormente durante el desarrollo de esta investigación documental. Se evidencia que el 74% que corresponde a 14 artículos relacionados con extractos de plantas, árboles y frutas (flavonoides) esto evidencia el enfoque que se tiene actualmente en la búsqueda de inhibidores de la LP. Una amplia cantidad de artículos tratan sobre este tema, debido a que, el objetivo de los diferentes autores se ha centrado en lograr implementar un medicamento de origen natural que reduzca los efectos secundarios que sea de gran ayuda para las personas afectadas.

El 16% equivalente a 3 artículos pertenece a la Bacterias, es muy poca la información actual de estudios que se estén desarrollando teniendo como propuesta

de solución a las bacterias, aunque, seguramente seguirá siendo un blanco para los investigadores, ya que, los resultados a pesar de no ser específicos, se muestran favorables y es una alternativa prometedora.

La información acerca de Endófitos de plantas fue extremadamente reducida, se logró conseguir solamente 1 artículo (5%). Sin embargo, este poseía información altamente relevante, se obtuvo uno de los inhibidores con más potencial de inhibición de LP, el *Aspergillus*.

En cuanto a las Herramientas computacionales para el diseño de fármacos inhibidores de la LP, se encontró únicamente 1 artículo (5%) relacionado. Pese a que no son como tal inhibidores de la LP, son estrategias que actualmente se vienen implementando para reducir gastos y tiempo, que podrían ser de gran ayuda.

A continuación, se presenta el material documental seleccionado

**Tabla 12.** Artículos seleccionados.

<b>Extractos de plantas y árboles, extractos frutales (flavonoides)</b>		
<b>Artículo</b>	<b>Inhibidor de la LP</b>	<b>Tipo de estudio</b>
The Use of Green Leaf Membranes to Promote Appetite Control, Suppress Hedonic Hunger and Loose Body Weight.	Tilacoides	In vivo
Crude Aloe vera Gel Shows Antioxidant Propensities and Inhibits Pancreatic Lipase and Glucose Movement In Vitro.	Fenoles, flavonoides, taninos y antocianina. Porcentaje de inhibición de LP $85.56 \pm 0.91$	In vitro
The inhibitory activity of herbal medicines on the keys enzymes and steps related to carbohydrate and lipid digestion	Polifenoles y flavonoides desde 21.42 hasta 85.93% de inhibición	In vitro
Comparison of pancreatic lipase inhibitory isoflavonoids from unripe and ripe fruits of <i>Cudrania tricuspidata</i> .	Flavonoides y fenólicos totales inhibición > 50% a 100 $\mu$ Ml	In vitro

Comparison of Metabolites Variation and Antiobesity Effects of Fermented versus Nonfermented Mixtures of <i>Cudrania tricuspidata</i> , <i>Lonicera caerulea</i> , and <i>Soybean</i> According to Fermentation In Vitro and In Vivo.	Flavonoides y agliconas	In vivo
Anti-Obesity Effect of 6,8-Diprenylgenistein, and Isoflavonoid of <i>Cudrania tricuspidata</i> Fruits in High-Fat Diet-Induced Obese Mice	isoflavonoide 6,8-diprenilgenisteína (DPG)	In vivo
Molecular Mechanisms of the Anti-Obesity and Anti-Diabetic Properties of Flavonoids	Flavonoides	In vitro
Inhibition of Pancreatic Lipase and Triacylglycerol Intestinal Absorption by a Pinhão Coat ( <i>Araucaria angustifolia</i> ) Extract Rich in Condensed Tannin.	Tanino de la capa pinhão. produce un 50% de inhibición	In vivo/ in vitro
<i>Rhaponticum acaule</i> (L) DC essential oil: chemical composition, in vitro antioxidant and enzyme inhibition properties	Aceite esencial de <i>Rhaponticum</i> inhibió la LP de pavo, con una inhibición máxima del 80% alcanzada a 2 mg/ml.l	In vitro
Prediction and evaluation of the lipase inhibitory activities of tea polyphenols with 3D-QSAR models	Teaflavina y polifenoles CI50 de 0,08 g/ml	In vivo
Anti-obesity effect of ethanolic extract from <i>Cosmos caudatus</i> Kunth leaf in lean rats fed a high fat diet	Fenoles y flavonoides	In vivo
The Effect of Consumption of Citrus Fruit and Olive Leaf Extract on Lipid Metabolism	Iridoides de oliva y flavonoides cítricos Citrolive™ IC 50 de 70,92 g/ml mientras orlistat tenía un IC 50 de 0,04g/ml	In vivo

Study of Antiobesity Effect through Inhibition of Pancreatic Lipase Activity of <i>Diospyros kaki</i> Fruit and <i>Citrus unshiu</i> Peel	Polifenoles y flavonoides IC 50 valor de 507,01 µg/ml	In vivo
Germinated brown rice ameliorates obesity in high-fat diet induced obese rats	El arroz integral germinado	In vivo
<b>Bacterias</b>		
<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 suppresses fatty acid release through enlargement of fat emulsion size in vitro and promotes fecal fat excretion in healthy Japanese subjects	<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055	In vivo/ in vitro
Decreased Fat Storage by <i>Lactobacillus Paracasei</i> Is Associated with Increased Levels of Angiopoietin-Like 4 Protein (ANGPTL4)	Microbiota intestinal	In vivo
Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity	Microbiota intestinal	In vivo
<b>Endófitos de plantas</b>		
Fungal endophytes associated with <i>Viola odorata</i> Linn. as bioresource for pancreatic lipase inhibitors	Extractos endofíticos de <i>V. odorata</i> <i>Aspergillus</i> : Actividad anti-obesidad IC 50 (g/ml) = 03.80 ± 0.23	In vitro
<b>Herramientas computacionales para el diseño de fármacos inhibidores de la LP</b>		
High-throughput virtual screening with e-pharmacophore and molecular simulations study in the designing of pancreatic lipase inhibitors	Cribado virtual (DIFAC)	In silico

La información obtenida permitió observar las diferentes alternativas de inhibición de la LP, las cuales se pueden implementar en futuros tratamientos; se evidenció que son abundantes las investigaciones que se están desarrollando actualmente a cerca de este tema y la alta posibilidad que hay para generar un medicamento que produzca menos efectos secundarios que los ya existentes, y por lo tanto se pueda dar un mejor manejo a pacientes que sufren de obesidad y lograr que estas personas consigan tener una mejor calidad de vida

Al observar los porcentajes de actividad inhibitoria contra LP de los inhibidores encontrados en los artículos escogidos, se encontró que el que tiene mayor porcentaje son los Tilacoides incluso supera al Orlistat medicamento que actualmente se usa para el tratamiento de la obesidad y reduce los efectos secundarios.

## 5. DISCUSIÓN

La obesidad es un trastorno metabólico progresivo en la población mundial actual, y se caracteriza por la deposición excesiva de grasa en el tejido adiposo. La LP es una de las enzimas clave en la hidrólisis de triglicéridos en monoglicéridos y ácidos grasos libres, y por lo tanto su inhibición se considera un objetivo prometedor para el tratamiento de la obesidad. Los medicamentos actuales utilizados para tratar la obesidad no dan resultados satisfactorios, y en el uso prolongado resultan en efectos secundarios graves. En vista del aumento drástico en la población obesa día a día, hay una mayor necesidad de descubrir nuevos medicamentos con efectos secundarios menores<sup>108</sup>.

En la actualidad se han encontrado gran variedad de árboles, plantas, frutas, bacterias, endófitos e incluso herramientas virtuales con potencial inhibitorio que pueden llegar a ser mejores que los medicamentos sintéticos.

La búsqueda realizada comparó los diferentes porcentajes de inhibición de la LP de las nuevas alternativas no convencionales con el Orlistat medicamento actualmente utilizado, encontrando que los Tilacoides membranas de los cloroplastos de las hojas verdes responsables de la reacción de la luz en la fotosíntesis, permanecen en el intestino durante varias horas, antes de que se degraden por completo. A través de esta estabilidad, son capaces de liberar las hormonas saciedad y no generar esteatorrea. Estos inhiben la actividad de la lipasa/colipasa debido a la unión de los tilacoides a la interfaz de triglicéridos, cubriendo así el sustrato a hidrolizar. Los ácidos grasos se forman al 100% a partir de triacilglicerol con tilacoides, mientras que con orlistat. El 25% de la grasa dietética deja el intestino sin digerir. Lo que los convierte en la mejor alternativa encontrada en la revisión, ya que, no solo genera la inhibición de la LP, sino que también combate con uno de los problemas más grandes que posee el Orlistat: la esteatorrea. Karin Stenkula<sup>109</sup> y su equipo, también encontraron en su estudio sobre los tilacoides dietéticos derivados de la espinaca, que tienen efectos beneficiosos sobre la acumulación de grasa corporal y los lípidos sanguíneos en humanos y roedores, debido a que, los suplementos de estos

reducen la grasa corporal y el tamaño de las células adiposas uniéndose a la grasa de la dieta y aumentando su excreción fecal, lo que reduce la grasa de la dieta disponible para la absorción, sin causar esteatorrea.

De igual forma el Gel de *Aloe Vera* mostró un porcentaje de inhibición de la LP significativamente mayor ( $85.56 \pm 0.91$ ) en comparación con Orlistat *in vitro* siendo otra alternativa efectiva encontrada. Rahoui Walid<sup>110</sup> y colaboradores también informaron sobre los efectos antiobesidad de la administración del gel de *Aloe vera* (*Aloe barbadensis* Miller), en un modelo de rata de obesidad inducida por la dieta. La administración de gel de *aloe vera* evitó la acumulación de tejido adiposo y corrigió la dislipidemia, el estrés oxidativo indujo la inhibición de la LP adiposa y concluyeron que *el aloe vera* reduce la acumulación de grasa a través de su función protectora contra las alteraciones metabólicas relacionadas con la obesidad y los efectos antioxidantes.

También se encontraron otras opciones las cuales poseen un porcentaje de inhibición óptimo para continuarlas estudiando, *Syzygium aromaticum* es una de las plantas usadas en la medicina tailandesa que tenía un alto porcentaje de inhibición de LP con  $85.93 \pm 0.53$  y que este potencial inhibitorio se debía a su alto contenido de flavonoides. Argañaraz Martínez<sup>111</sup> y su equipo demostraron que este metabolito secundario también estaba presente en una de las plantas que se usa para infusiones de té *Tagetes minuta* la cual se utilizó en este estudio para disminuir el peso en ratas, estos tratamientos con agentes naturales pueden ayudar a disminuir los efectos secundarios ya que tienen poca toxicidad.

Otro de los potentes inhibidores de la LP es el extracto de *Aspergillus sp.* uno de los 27 endófitos de *V. odorata* estudiados, el cual presentó un IC 50  $\mu\text{g/ml}$  de  $03.80 \pm 0.23$  catalogado como el endófito potencial y sugiriendo que éste extracto puede usarse para desarrollar un fármaco potencial para tratar la obesidad, debido a que en comparación con el Orlistat (IC 50  $\mu\text{g/ml}$   $0,49 \pm 0,06$ ) presenta un valor considerablemente bueno. No se han encontrado estudios actuales que utilicen como fuente de inhibición el *Aspergillus sp.*, sin embargo, se ha presentado como intermediario para generar una acción antiobesidad, como se describe en la

investigación realizada por Yuwan Wang<sup>112</sup> e investigadores quienes produjeron un té oscuro instantáneo con alto contenido de arownins (componentes bioactivos que generalmente se extraen del té negro chino), a través de la fermentación sumergida por el hongo *Aspergillus niger*. Éstos podrían servir como una fuente de productos bioactivos y usarse en alimentos funcionales como un ingrediente que imparte propiedades antioxidantes y la capacidad de inhibir la LP.

A nivel mundial se reconocen los beneficios del té, en especial sus efectos hipolipidémicos, se vio que con ayuda de acoplamiento molecular lograron mejorar el potencial de inhibición pancreática de los polifenoles de las hojas de té (*Camellia sinensis*), los resultados mostraron que desgalloyloolongtheanin-3,3'-O-digallate (DOTD) tuvo una inhibición fuerte de LP con una IC 50 de 0,08 g/ml. Alfonso Valenzuela<sup>113</sup> en un estudio de los beneficios del consumo del té, reconoce que los polifenoles ayudan a la inhibición de las lipasas intestinales entre esas la LP, que en conjunto con los flavonoides pueden generar efectos antioxidantes, además se menciona que el té estimula a la termogénesis del tejido adiposo, facilitando así la disminución de la grasa, al aumentar el consumo de té esto podría mejorar la calidad de vida de las personas.

*Cudrania tricuspidata* un árbol nativo de Asia Oriental, es otra de las propuestas que se exponen como una buena alternativa, sus frutos inmaduros tienen un mayor contenido de flavonoides y fenólicos totales que exhibieron una inhibición de la LP más fuerte en comparación con las frutas maduras. Se han realizado varios estudios sobre los frutos de este árbol que han corroborado su capacidad de inhibición pero se han llevado a cabo con los frutos maduros, es el caso de Ji Yeon Jeong<sup>114</sup> y colaboradores, quienes optimizaron las condiciones de extracción con actividad mínima de LP y rendimiento máximo se determinó utilizando la metodología de superficie de respuesta, obteniendo como resultado el aislamiento del compuesto, que se identificó como 5,7,4'-trihidroxi-6,8-diprenilisoflavona, el cual inhibió la actividad de la LP con un valor de IC 50 de 65,0µM.

En gran parte de los artículos consultados el compuesto que lograba la inhibición de la LP eran los flavonoides, estos, están ampliamente distribuidos en el reino vegetal,

se encuentran en una cantidad variable en frutas, verduras, semillas y especias, logran hacer parte de nuestra dieta, se ha visto que tienen más funciones importantes, ya que, sirven como agentes antioxidantes y antiinflamatorios, confieren la coloración a las plantas, previene la agregación plaquetaria y protege las lipoproteínas de baja densidad<sup>115</sup>. González e investigadores exponen ampliamente en su libro que los flavonoides en la dieta poseen una amplia gama de actividades en la prevención de enfermedades comunes, y que poseen propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias. Los efectos parecen estar relacionados con las diversas actividades biológicas/farmacológicas de los flavonoides. Sin embargo, casi todos los estudios son *in vitro*, con una investigación limitada sobre modelos animales y datos escasos de estudios en humanos<sup>116</sup>.

De igual forma, se evidenció que las herramientas computacionales son de gran ayuda debido a su rapidez, eficacia, bajo costo y que podrían contribuir a la creación de medicamentos. A pesar de que estos ensayos solo se han realizado a nivel animal, es una herramienta que podría acelerar el proceso de creación de un fármaco y a disminuir costos de ensayos, ya que, esta ayuda tecnológica deja probar todas las hipótesis antes de realizar un ensayo y también puede hacer predicción de toxicidad y mostrar la evolución de compuestos activos descubiertos en ensayos clínicos<sup>117</sup>. Stefano Forli y su equipo en su artículo expone que el acoplamiento computacional se utiliza ampliamente para el estudio de las interacciones proteína-ligando y para el descubrimiento y desarrollo de fármacos. Típicamente, el proceso comienza con un objetivo de estructura conocida, tal como una estructura cristalográfica de una enzima de interés medicinal. El acoplamiento se usa luego para predecir la conformación unida y unir la energía libre de moléculas pequeñas al objetivo. Los experimentos de acoplamiento único son útiles para explorar la función del objetivo, y el cribado virtual, en el que se acopla y clasifica una gran biblioteca de compuestos. También muestra los usos del Autodock (Una suite de software libre de código abierto para el acoplamiento computacional y la detección virtual de moléculas pequeñas a receptores macromoleculares) y sus diferentes herramientas complementarias<sup>118</sup>.

Existe una amplia variedad de opciones que se podrían implementar a futuro como tratamiento frente a la obesidad, las cuales de ser tenidas en cuenta podrían generar beneficios para la población afectada de acuerdo con la revisión realizada.

Es importante aclarar que, aunque se pueda llegar a desarrollar medicamentos con alto potencial inhibitorio de LP, es necesario complementar el tratamiento con un estilo de vida saludable, para que pueda llegar a ser efectivo y obtener mejores resultados.

## 6. CONCLUSIONES

- En el desarrollo de la revisión bibliográfica acerca de la obesidad y cómo actualmente se maneja en el mundo, se pudo ver la gravedad de esta patología, las causas y consecuencias que puede generar a futuro, las cuales podrían llegar a ser fatales si no se trata a tiempo esta enfermedad. Se evidenció que a nivel mundial los casos incrementan de manera exponencial y que cada vez es más frecuente en edades tempranas.
- Se encontró que actualmente se emplean como tratamientos diferentes medicamentos sintéticos los cuales se ha visto que a pesar de que ayudan a combatir la obesidad, estos desencadenan bastantes efectos secundarios, haciendo que no sea del todo positivo su uso.
- Se realizó una comparación crítica entre las diferentes estrategias orientadas a la inhibición de la LP como blanco molecular como lo son los árboles, las plantas, frutas, bacterias y endófitos de plantas en el tratamiento de la obesidad, las cuales son alternativas prometedoras para el desarrollo de un posible nuevo tratamiento para la obesidad. Encontrando que la mejor alternativa para el desarrollo a futuro de un medicamento natural que genera menos daño a las personas afectadas son los Tilacoides, ya que, supera la capacidad de inhibición de la LP en comparación con el Orlistat y no genera esteatorrea.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup>Organización Mundial de la Salud [Internet] 2016 [Citado 2017 sept 15]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- <sup>2</sup>Ardila E. Perímetro de cintura aumentado y riesgo de diabetes. Comentarios Editoriales [Internet]. 2016 [Citado 2017 sept 15]; 41(3):161-162 Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v41n3/v41n3a03.pdf>
- <sup>3</sup>Lunagariya NA, Patel NK, Jagtap SC, Bhutani KK. Inhibitors of pancreatic lipase: state of the art and clinical perspectives. EXCLI journal [internet] 2014[Citado 2017 sept 15];13:897. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4464291/>
- <sup>4</sup>Zarate A, Basurto L, Saucedo R. La obesidad: conceptos actuales sobre fisiopatogenia y tratamiento. Rev. Fac. Med UNAM [Internet] 2001 [Citado 2017 sept 15];44(2):66-70. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2001/un012f.pdf>
- <sup>5</sup>Salvador J, Silva C, Santos E. Tratamiento farmacológico de la obesidad. ANALES Sis san Navarra [Internet] 2002 [Citado 2017 sept 15];25(1):143-146. Disponible en: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/5496/4537>
- <sup>6</sup>Mendoza D, Medina R. Inhibición in vitro de las enzimas alfa-amilasa y lipasa pancreática por fracciones fenólicas de extractos etanólicos de hojas de Yacón (*Smallanthus sonchifolius* Poepp. & Endl). Avances en Química [Internet] 2015 [Citado 2017 sept 15];10(1):33-34. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/933/93341009006/>
- <sup>7</sup>González J, Rodríguez J, Monte A. Las lipasas: enzimas con potencial para el desarrollo de biocatalizadores inmovilizados por adsorción interfacial. Revista Colombiana de Biotecnología [Internet] 2010 [Citado 2017 oct 11]; 12(1): 125-127 Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/biotecnologia/article/view/15574/38075>
- <sup>8</sup>Benaiges D, Botet J, Flores-Le J, Climent E, Goday A. Pasado, presente y futuro de la farmacoterapia para la obesidad. Sociedad Española de Arteriosclerosis [Internet] 2017 [Citado 2017 oct 11]; 409: 2-3 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0214916817300852>
- <sup>9</sup>Al-Suwailem K, Al-Tamimi A, Al-Omar M, Al-Suhbani S. Safety and Mechanism of Action of Orlistat (Tetrahydrolipstatin) as the First Local Antiobesity Drug. Journal of Applied Sciences [Internet] 2006 [Citado 2017 oct 11]; 2(4):205-206. Available online at: [https://www.researchgate.net/publication/233917516\\_Safety\\_and\\_Mechanism\\_of\\_Action\\_of\\_Orlistat\\_Tetrahydrolipstatin\\_as\\_the\\_First\\_Local\\_Antiobesity\\_Drug](https://www.researchgate.net/publication/233917516_Safety_and_Mechanism_of_Action_of_Orlistat_Tetrahydrolipstatin_as_the_First_Local_Antiobesity_Drug)
- <sup>10</sup>Lanchero I. Estudio *in silico* e *in vitro* de compuestos inhibidores de la enzima lipasa pancreática: una contribución al reposicionamiento de fármacos antiobesidad. Tesis. Facultad de Ciencias, Departamento de Química. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia. 2016 [Citado 2017 oct 11]
- <sup>11</sup>Lauisi C, Lo A, Galeano C, Kohan P, Sandri E, Filingher E. Orlistat: Su Comportamiento en el Manejo del Peso. Corporal&nbsp [internet] 2000 [Citado 2018 Mar 26]. Available at: [http://www.latamjpharm.org/trabajos/19/2/LAJOP\\_19\\_2\\_5\\_1\\_YM3313G3J7.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/19/2/LAJOP_19_2_5_1_YM3313G3J7.pdf)
- <sup>12</sup>U.S FOOD AND DRUG [internet] Orlistat (marketed as Alli and Xenical) Information.

- 2015 [Citado 2018 Mar 31]. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm180076.htm>.
- <sup>13</sup>Yamamoto M, Shimura S, Itoh Y, Ohsaka T, Egawa M, Inoue S. Anti-obesity effects of lipase inhibitor CT-II, an extract from edible herbs, Nomame Herba, on rats fed a high-fat diet. *International Journal of Obesity* [internet] 2000 [Citado 2018 Jun 21];24(6):758-764. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/0801222>
- <sup>14</sup>Han L, Kimura Y, Kawashima M, Takaku T, Taniyama T, Hayashi T, et al. Anti-obesity effects in rodents of dietary teasaponin, a lipase inhibitor. *International Journal of Obesity* [internet] 2001 [Citado 2018 Oct 26];25(10):1459-1464. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/0801747>
- <sup>15</sup>Chantre P, Lairon D. Recent findings of green tea extract AR25 (Exolise) and its activity for the treatment of obesity. *Phytomedicine* [internet] 2002 [Citado 2018 Mar 26];9(1):3-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711304700744>
- <sup>16</sup>Chon K, Ho S, Sung K, Ji K, Kun S, Jeong L, Jin L, Jong K. Anti-obesity Effect of *Dioscorea nipponica* Makino with Lipase-inhibitory Activity in Rodents. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* [internet] 2003 [Citado 2018 Mar 26];67(7):1451-1454. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/bbb/67/7/67\\_7\\_1451/pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bbb/67/7/67_7_1451/pdf)
- <sup>17</sup>Moreno D, Llic N, Pulev A, Brasaemle D, Fried S, Raskin I. Inhibitory effects of grape seed extract on lipases. *Nutrition* [Internet]. 2003 [citado 2018 Jul 29];19(10):376-379. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900703001679>
- <sup>18</sup>Nakai M, Fukui Y, Asami S, Toyoda-Ono Y, Iwashita T, Shibata H, et al. Inhibitory Effects of Oolong Tea Polyphenols on Pancreatic Lipase in Vitro. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2005 [Citado 2018 Mar 26];53(11):4593-4598. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/bbb/67/7/67\\_7\\_1451/pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bbb/67/7/67_7_1451/pdf)
- <sup>19</sup>Sugiyama H, Akazome Y, Shoji T, Yamaguchi A, Yasue M, Kanda T. Oligomeric Procyanidins in Apple Polyphenol Are Main Active Components for Inhibition of Pancreatic Lipase and Triglyceride Absorption. *J. Agric. Food Chem* [Internet]. 2003 [citado 2018 Jul 29];19(10):376-379. Disponible en: <https://sci-hub.tw/https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jf070569k>
- <sup>20</sup>Birari R, Bhutani K. Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: unexplored potential. *Drug Discovery Today* [Internet] 2007 [Citado 2018 Jul 29];12(19):879- 889. Available online at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644607003078>
- <sup>21</sup>Jang D, Lee G, Kim J, Lee Y, Kim JM, Kim Y, et al. A New Pancreatic Lipase Inhibitor Isolated from the Roots of *Actinidia arguta*. *Archives of Pharmacal Research* [Internet] 2008 [Citado 2018 Jul 29];31(5):666- 670. Available online at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12272-001-1210-9>
- <sup>22</sup>McDougall G, Kulkarni N, Stewart D. Berry polyphenols inhibit pancreatic lipase activity in vitro. *Food Chemistry* [Internet] 2009 [Citado 2018 Mar 26];115:193-196.

Disponible en: [http://archive.northsearegion.eu/files/repository/20131027214621\\_UK-Enclosures31.pdf](http://archive.northsearegion.eu/files/repository/20131027214621_UK-Enclosures31.pdf)

- <sup>23</sup>Martins F, Noso T, Porto V, Curiel A, Gambero A, Bastos D, et al. Maté Tea Inhibits In Vitro Pancreatic Lipase Activity and Has Hypolipidemic Effect on High-fat Diet-induced Obese Mice. *Obesity Journal* [Internet] 2009 [Citado 2018 Jul 29];18(1):42- 47. Available online at: <https://sci-hub.tw/https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/oby.2009.189>
- <sup>24</sup>Gondoin A, Grussu D, Stewart D, McDougall G. White and green tea polyphenols inhibit pancreatic lipase in vitro. *Food Research International* [Internet] 2010 [Citado 2018 Jul 29]; 43(5):1537-1544. Available online at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096399691000147X>
- <sup>25</sup>de la Garza A, Milagro F, Boque N, Campión J, Martínez J. Natural Inhibitors of Pancreatic Lipase as New Players in Obesity Treatment. *Planta Med.* [Internet]. 2011 [Citado 2017 sept 16]; 77:773-775. Available online at: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0030-1270924>
- <sup>26</sup>Villa R, et al. FITOTERAPIA: alternativa para el control de la obesidad. *Revista elementos* [Internet] 2011 [Citado 2018 Jul 29];84:21-25. Available online at: [http://www.academia.edu/1024838/Fitoterapia\\_alternativa\\_para\\_el\\_control\\_de\\_la\\_obesidad](http://www.academia.edu/1024838/Fitoterapia_alternativa_para_el_control_de_la_obesidad)
- <sup>27</sup>Kuan-Yu Chen, Su-Sen Chang, Calvin Yu-Chian Chen. In Silico Identification of Potent Pancreatic Triacylglycerol Lipase Inhibitors from Traditional Chinese Medicine [Internet]. 2012 [Citado 2017 oct 11]; 7(9):e43932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22970152>.
- <sup>28</sup>Kumar S, Alagawadi K. Anti-obesity effects of galangin, a pancreatic lipase inhibitor in cafeteria diet fed female rats. *Pharm Biol* [Internet] 2013 [Citado 2018 Jul 29];51(5): 607–613. Available at: <https://sci-hub.tw/https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/13880209.2012.757327>
- <sup>29</sup>Camacho M, Mateos J, Torres A, Reyes Y, Rodríguez J. ACTINOMICETOS AISLADOS DEL DESIERTO DE SONORA: UNA FUENTE POTENCIAL DE INHIBIDORES DE LIPASAS PANCREÁTICAS. *Academia Mexicana de Investigación y Docencia en Ingeniería Química* [Internet] 2014 [Citado 2018 Jul 29]: 1415–1420. Disponible en: <https://ciatej.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1023/114/1/Angeles%202014.pdf>
- <sup>30</sup>Ferreira R, Almeida G, Dorneles F, Koehnlein E, Marques C, Bracht A, Peralta R. Inhibition of Pancreatic Lipase and Triacylglycerol Intestinal Absorption by a Pinhão Coat (*Araucaria angustifolia*) Extract Rich in Condensed Tannin. *Nutrients* [Internet] 2015 [Citado 2017 oct 11]; 7, 5601-5614. Available at: <http://www.mdpi.com/2072-6643/7/7/5242/htm>
- <sup>31</sup>Daniş O, Ogan A, Anbar D, Yuce B, Demir S, Salan U. Inhibition of Pancreatic Lipase by Culinary Plant Extracts. *Int J Plant Biol Res* [Internet] 2015 [Citado 2018 ene 13];3(2): 1038. Available at:

<https://pdfs.semanticscholar.org/49cf/5d42e34a85db69952b748373795b7bd586bd.pdf>

- <sup>32</sup>Glisan S, Grove K, Yennawar N, Lambert J. Inhibition of pancreatic lipase by black tea theaflavins: Comparative enzymology and in silico modeling studies. J.food chem [Internet] 2017 [Citado 2018 oct 19];216: 296-300. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27596423>
- <sup>33</sup>Maqsood M, Ahmed D, Atique I, Malik W. Lipase inhibitory activity of Lagenaria siceraria fruit as a strategy to treat obesity. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine [Internet] 2017 [Citado 2018 ene 13];10(3):305-310. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1995764516306307>
- <sup>34</sup>Buchholz T, Chen C, Zhang X, Melzig M. Pancreatic lipase and  $\alpha$ -amylase inhibitory activities of plants used in Traditional Chinese Medicine (TCM). Pharmazie [Internet] 2016;71:420-423. Available at: <http://www.ingentaconnect.com/contentone/govi/pharmaz/2016/00000071/00000007/art00010?crawler=true>
- <sup>35</sup>Moreno M. Definición y clasificación de la obesidad. REV. MED. CLIN. CONDES [Internet] 2012 [Citado 2018 ene 13];23(2):124-128. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864012702882#tbl0005>
- <sup>36</sup>Wyatt H. Update on Treatment Strategies for Obesity. J Clin Endocrinol Metab [Internet] 2013 [Citado 2018 ene 13];98(4):1299-1300. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3615205/>
- <sup>37</sup>ALIMENTOS, DIETA Y NUTRICIÓN, ENFERMEDADES CRÓNICAS, SALUD / Nutrición, Obesidad, Sobrepeso. ¿Cuál es la diferencia entre Sobrepeso y Obesidad?. [Internet] 2017 [Citado 2018 ago 01]. Disponible en: <https://difiere.com/la-diferencia-sobrepeso-obesidad/>
- <sup>38</sup>Wright S, Aronne L. Causes of obesity. Abdom Radiol [Internet] 2012 [Citado 2018 ene 13];37(5):730-732. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-012-9862-x>
- <sup>39</sup>Solano M. Causas de la Obesidad. La obesidad en México, somos lo que comemos y hacemos. 2012 [Citado 2018 ene 30] Disponible en: <http://somosloquecomemosyhacemos.blogspot.com.co/>
- <sup>40</sup>García A, Creus E. La obesidad como factor de riesgo, sus determinantes y tratamiento. Revista Cubana de Medicina General Integral&nbsp; [Internet] 2016 [Citado 2018 Mar 26];32(3):1-12. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedgenint/cmi-2016/cmi163k.pdf>
- <sup>41</sup>Tejero M. Genética de la obesidad. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [Internet] 2008 [Citado 2018 Jul 29];65(6):441-448. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462008000600005](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462008000600005)
- <sup>42</sup>Fatima W et al. Patrón de herencia de la mutación c.104-106 del TCA detectada en el gen de la leptina. Leptin deficiency and leptin gene mutations in obese children from

- Pakistan [Internet] 2011 [Citado 2018 Jul 29] Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Adeela-Shahid/publication/51583189\\_Leptin\\_deficiency\\_and\\_leptin\\_gene\\_mutations\\_in\\_obese\\_children\\_from\\_Pakistan/links/02e7e51c93362529e5000000/Leptin-deficiency-and-leptin-gene-mutations-in-obese-children-from-Pakistan.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Adeela-Shahid/publication/51583189_Leptin_deficiency_and_leptin_gene_mutations_in_obese_children_from_Pakistan/links/02e7e51c93362529e5000000/Leptin-deficiency-and-leptin-gene-mutations-in-obese-children-from-Pakistan.pdf)
- <sup>43</sup>Gutiérrez D, García I, Gutiérrez M, Gilchrist R, Rodríguez M, Chávez A. DETERMINANTES SOCIALES EN SALUD Y ESTILOS DE VIDA EN POBLACIÓN ADULTA DE CONCEPCIÓN, CHILE. Cienc. enferm. [Internet] 2014 [Citado 2018 Jul 29];20(1):61-74. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-95532014000100006&script=sci\\_arttext&lng=en](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-95532014000100006&script=sci_arttext&lng=en)
- <sup>44</sup>Moreno L, García J, Soto G, Capraro S, Limon D. Epidemiología y determinantes sociales asociados a la obesidad y la diabetes tipo 2 en México. Revista Medica General Del Hospital de México [Internet] 2014 [Citado 2018 Jul 29];77(3):114-123. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0185106314000067>
- <sup>45</sup>Minsalud [Internet]. Colombia. Encuesta Nacional de Situación Nutricional (ENSIN). 2018 [Citado 2018 Jul 29] Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/epidemiologia/Paginas/encuesta-nacional-de-situacion-nutricional-ensin.aspx>
- <sup>46</sup>Tratamientos y medicamentos que favorecen al aumento de peso. Obesidad un enfoque multidisciplinario. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo [Internet] 2010 [Citado 2018 Jul 29]. Disponible en: [https://www.uaeh.edu.mx/investigacion/productos/4823/libro\\_de\\_obesidad.pdf](https://www.uaeh.edu.mx/investigacion/productos/4823/libro_de_obesidad.pdf)
- <sup>47</sup>De la fuente V, Martínez C. Número de horas de sueño desde el nacimiento hasta la vejez. Comprender el insomnio. Editorial Amat [Internet] 2009 [Citado 2018 Jul 29]. Disponible en <https://books.google.com.co/books?id=VQ48sxANBsgC&printsec=frontcover&dq=insomnio&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiQtdelLubcAhUBwFkKHTfRD3IQ6AEILTAB#v=onepage&q=insomnio&f=false>
- <sup>48</sup>Orozco P. Hábitos de sueño y dieta y su relación con sobrepeso y obesidad en el personal de la Unidad Oncológica Solca Tungurahua, Ambato 2017 (tesis) ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO [Internet] 2018 [Citado 2018 Jul 29]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/8121/1/20T00985.pdf>
- <sup>49</sup>Rímoli M. Funcionamiento de los disruptores endocrinos. Disruptores Endocrinos [Internet] 2017 [Citado 2018 Jul 29]. Disponible en: <http://www.laautenticadefensa.net/144869>
- <sup>50</sup>García R, Larrañaga A, Docet M, Lafuente A. Disruptores endocrinos y obesidad: obesógenos. Endocrinol Nutr [Internet] 2012 [Citado 2018 Jul 29]; 59:261 Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-disruptores-endocrinos-obesidad-obesogenos-S1575092212000022>
- <sup>51</sup>Kyrou I, Randeva H, Tsigos C, Kaltsas G, Weickert M. Clinical Problems Caused by

- Obesity. Endotext [Internet] 2018 [Citado 2018 Jul 29] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278973/>
- <sup>52</sup>Mosti M. Porcentaje de frecuencia de los trastornos psicológicos de las personas obesas con respecto a las no obesas. Aspectos psicológicos de la obesidad [Video en Internet]. You tube. 2016 [Citado 2018 Jul 29] Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=ewXUz-iNh7E>
- <sup>53</sup>Obesidad y sus complicaciones. Tomado de Centro médico Teknon [Internet]. 2013 [Citado 2018 Mar 26] Disponible en: <https://cirugiaendoluminal.com/los-pacientes-con-obesidad-grave-tienen-un-alto-riesgo-de-complicaciones-post-cirugia>
- <sup>54</sup>Lavie C, McAuley P, Church T, Milani R, Blair S. Obesity and Cardiovascular Diseases: Implications Regarding Fitness, Fatness, and Severity in the Obesity Paradox. Journal of the American College of Cardiology [Internet] 2014 [Citado 2018 Mar 26];63(14):1345-1350. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109714003349?via%3Dihub>
- <sup>55</sup>Lavie C, Milani R, Ventura H. Obesidad y enfermedad cardiovascular. Journal of the American College of Cardiology- IntraMed [Internet] 2009 [Citado 2018 Jul 29];53(21) Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=60306>
- <sup>56</sup>M. Bastien et al. Anormalidades que aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares en personas con sobrepeso/obesas. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity to Cardiovascular Disease [Internet] 2014 [Citado 2018 Mar 27]. Available at: <http://www.nutricaoesaude.ufes.br/sites/nutricaoesaude.ufes.br/files/field/anexo/Overiew%20of%20Epidemiology%20and%20Contribution%20of%20Obesity%20to%20Cardiovascular%20Disease.pdf>
- <sup>57</sup>iHealth [Internet] iHealthLabs Europe:2017. RELACIÓN ENTRE LA DIABETES Y EL SOBREPESO/LA OBESIDAD [Citado 2018 Jul 29] Disponible en: <https://ihealthlabs.eu/es/blog/relacion-entre-la-diabetes-y-el-sobrepesola-obesidad-n20>
- <sup>58</sup>Relación entre la Obesidad y la resistencia a la insulina. Diabetes prevent [Internet] 2018 [Citado 2018 Mar 26] Disponible en: <http://www.patiadiabetes.com/mx/>
- <sup>59</sup>Hruby A, Manson JE, Qi L, Malik VS, Rimm EB, Sun Q, et al. Determinants and Consequences of Obesity. American journal of public health [Internet] 2016 [Citado 2018 Mar 26];106(9):1656-1662. Available at: <http://ajph.aphapublications.org/doi/full/10.2105/AJPH.2016.303326>
- <sup>60</sup>Trece tipos de cáncer asociados al sobrepeso y la obesidad. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) [Internet] 2017 [Citado 2018 Mar 26]. Disponible en: [https://www.cdc.gov/spanish/mediosdecomunicacion/comunicados/p\\_vs\\_obesidad-cancer\\_100317.html](https://www.cdc.gov/spanish/mediosdecomunicacion/comunicados/p_vs_obesidad-cancer_100317.html)
- <sup>61</sup>González C, Goday A. Obesidad y cáncer: «las amistades peligrosas». Medicina Clínica [Internet] 2015 [Citado 2018 Mar 26];145(1):24-30. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775314004114>

- <sup>62</sup>Asociación Estadounidense para la Investigación del Cáncer [Internet]. Das R. Abstract IA43: Overview on obesity and cancer in diverse population. [Citado 2018 Jul 29] Disponible en: [http://cebp.aacrjournals.org/content/24/10\\_Supplement/IA43.short](http://cebp.aacrjournals.org/content/24/10_Supplement/IA43.short)
- <sup>63</sup>Bryce A, Alegría E, San Martín M. Obesidad y riesgo de enfermedad cardiovascular. An. Fac. med. [Internet] 2017 [Citado 2018 Jul 29];78(2):202-205. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832017000200016](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832017000200016)
- <sup>64</sup>Pan American Health Organization [Internet]. Bogotá: 2017. Sobrepeso afecta a casi la mitad de la población de todos los países de América Latina y el Caribe salvo por Haití [Citado 2018 Jul 29] Disponible en: [https://www.paho.org/coL/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2686:sobrepeso-afecta-a-casi-la-mitad-de-la-poblacion-de-todos-los-paises-de-america-latina-y-el-caribe-salvo-por-haiti&Itemid=562](https://www.paho.org/coL/index.php?option=com_content&view=article&id=2686:sobrepeso-afecta-a-casi-la-mitad-de-la-poblacion-de-todos-los-paises-de-america-latina-y-el-caribe-salvo-por-haiti&Itemid=562)
- <sup>65</sup>Dirección de Epidemiología y Demografía- Ministerio de Salud y Protección Social. ANALISIS DE SITUACIÓN DE SALUD (ASIS) COLOMBIA, 2016 [Internet] 2016 [Citado 2018 Jul 29]; 120-122 Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-colombia-2016.pdf>
- <sup>66</sup>Organización Mundial de la salud [Internet]. 2018 Enfermedades no transmisibles [Citado 2018 Jul 29] Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- <sup>67</sup>CONGRESO DE LA REPÚBLICA. LEY 1355 DE 2009 [Internet] 2009 [Citado 2018 Jul 29] Disponible en: [https://www.icbf.gov.co/cargues/avance/docs/ley\\_1355\\_2009.htm](https://www.icbf.gov.co/cargues/avance/docs/ley_1355_2009.htm)
- <sup>68</sup>Mancillas L, Morales G. Tratamiento farmacológico de la obesidad. Gac Méd Méx [Internet] 2004 [Citado 2018 Enero 26];140(2):s94. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2004/gms042m.pdf>
- <sup>69</sup>Medicamentos antiobesidad aprobados por la FDA. Ideas Pharma [Internet] 2017 [Citado 2018 Mar 20] Disponible en: <https://ideaspharma.com/2017/11/22/medicamentos-antiobesidad-aprobados-por-la-fda/https://sci-hub.hk/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0214916817300852>
- <sup>70</sup>Finer N, James WPT, Kopelman PG, Lean MEJ, Williams G. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. International Journal of Obesity [Internet] 2000 [Citado 2018 Mar 26];24(3):306-313. Available at: <https://www.nature.com/articles/0801128#author-information>
- <sup>71</sup>Mulzer M, Tiegs BJ, Wang Y, Coates GW, O'Doherty GA. Total synthesis of tetrahydrolipstatin and stereoisomers via a highly regio- and diastereoselective carbonylation of epoxyhomoallylic alcohols. Journal of the American Chemical Society [Internet] 2014 [Citado 2018 Mar 26];136(30):10814. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4120994/>

- <sup>72</sup>Cano O. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS PONDERALES, METABÓLICOS Y ANALÍTICOS A LARGO PLAZO TRAS LA REALIZACIÓN DE BYPASS GÁSTRICO, DERIVACIÓN BILIOPANCREÁTICA DE LARRAD Y CRUCE DUODENAL MODIFICADO EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA OBESIDAD MÓRBIDA. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID FACULTAD DE MEDICINA Departamento de Cirugía [Internet] 2015 [Citado 2018 Mar 26]:46-66. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/45021/1/T39354.pdf>
- <sup>73</sup>Valenzuela A, Sanhuesa J, Nieto S. EL USO DE LÍPIDOS ESTRUCTURADOS EN LA NUTRICIÓN: UNA TECNOLOGÍA QUE ABRE NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL DESARROLLO DE PRODUCTOS INNOVADORES. Revista chilena de nutrición [Internet] 2002 [Citado 2018 Mar 26];29(2):106-115. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-75182002000200005&script=sci\\_arttext](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-75182002000200005&script=sci_arttext)
- <sup>74</sup>Manhey F. Estructura de la lipasa. Enzimas [Internet] 2017 [Citado 2018 Mar 27] Disponible en: <https://www.slideshare.net/FernaFHTManhey/enzimas-para-cuarto>
- <sup>75</sup>Yann D, Deprez P, Allouche M, Brasseur R, Kerfelec B. Exploring the active site cavity of human pancreatic lipase. Biochemical and Biophysical Research Communications [Internet] 2008 [Citado 2018 Mar 26]300:394-398. Available at: <https://sci-hub.tw/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X0800510X?via%3Dihub>
- <sup>76</sup>Sarmah N, Revathi D, Sheelu G, Yamuna K, Sridhar S, Mehtab, et al. Recent advances on sources and industrial applications of lipases. Biotechnology progress [Internet] 2017 [Citado 2018 Jul 29];34(1):5-28. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/btpr.2581>
- <sup>77</sup>Hernández M, Sastre A. Tratado de nutrición [Internet] Madrid:1999 [Citado 2018 Jul 29];34(1): 5-28. Disponible en: [https://books.google.com.co/books?id=SQLNJOsZClwC&pg=PA299&dq=lipasa+pancre%C3%A1tica&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwj-yfLr5MrcAhXLuVvKkHWU2B\\_8Q6AEIPjAD#v=onepage&q=lipasa%20pancre%C3%A1tica&f=false](https://books.google.com.co/books?id=SQLNJOsZClwC&pg=PA299&dq=lipasa+pancre%C3%A1tica&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwj-yfLr5MrcAhXLuVvKkHWU2B_8Q6AEIPjAD#v=onepage&q=lipasa%20pancre%C3%A1tica&f=false)
- <sup>78</sup>Sastre J, Sabater L, Aparisi L. Fisiología de la secreción pancreática. Gastroenterol Hepatol [Internet] 2005 [Citado 2018 Jul 29];E2:3-9. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-fisiologia-secrecion-pancreatica-13071380>
- <sup>79</sup>Buchholz T, Melzig M. Polyphenolic Compounds as Pancreatic Lipase Inhibitors. Planta Med [Internet] 2015[Citado 2018 Mar 26];81:771-776. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/9c67/2108bb4840f5a7fdc19516b68af60fbafb4d.pdf>
- <sup>80</sup>Erlanson C, Albertsson P. The Use of Green Leaf Membranes to Promote Appetite Control, Suppress Hedonic Hunger and Loose Body Weight. Plant Foods Hum Nutr [Internet] 2015 [Citado 2018 May 20];70 (3): 281-290. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4539357/>
- <sup>81</sup>Crude Aloe vera Gel Shows Antioxidant Propensities and Inhibits Pancreatic Lipase and

- Glucose Movement In Vitro. *Adv Pharmacol Sci*. [Internet] 2016 [Citado 2018 May 20]; 2016: 3720850. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4736367/>
- <sup>82</sup>Sompong W, Muangngam N, Kongpatpharnich A, Manacharoenlarp C, Amorworasin C, Suantawee T, et al. The inhibitory activity of herbal medicines on the keys enzymes and steps related to carbohydrate and lipid digestion. *BMC Complement Altern Med* [Internet] 2016 [Citado 2018 May 20];16:439. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5097378/>
- <sup>83</sup>Aguilar A, Lopez A. Extractos y aceite esencial del clavo de olor (*Syzygium aromaticum*) y su potencial de aplicación como agentes antimicrobianos en alimentos. *Temas selectos de ingeniería de alimentos* [Internet] 2013 [Citado 2018 Jul 29]; 7(2):35-41. Available at: <http://web.udlap.mx/tsia/files/2014/12/TSIA-72-Aguilar-Gonzalez-et-al-2013.pdf>
- <sup>84</sup>Huang L, Yi L, Zhao H, Chao Y, Qiu R, Yang Y. Potential of *Cassia alata* L. Coupled with Biochar for Heavy Metal Stabilization in Multi-Metal Mine Tailing. *En t. J. Environ. Res. Public Health* [Internet] 2018 [Citado 2018 Jul 29];15(3):494. Available at: <http://www.mdpi.com/1660-4601/15/3/494>
- <sup>85</sup>Huang R, Lu J, Stephen B, Chen B. Determination of phenolic acids and flavonoids in *Rhinacanthus nasutus* (L.) kurz by high-performance-liquid-chromatography with photodiode-array detection and tandem mass spectrometry. *Journal of functional foods* 12 [Internet] 2015 [Citado 2018 Jul 29]: 498–508 Available at: <https://sci-hub.tw/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464614003806>
- <sup>86</sup>Boonyarikpunchai W, Sukrong S, Towiwat P. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of rosmarinic acid isolated from *Thunbergia laurifolia* Lindl. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet] 2014 [Citado 2018 Jul 29]:1-7. Available at: <https://sci-hub.tw/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305714001385>
- <sup>87</sup>Indrana S, Edwin R, Sreenivasan V. Characterization of new natural cellulosic fiber from *Cissus quadrangularis* root. *Carbohydrate Polymers* [Internet] 2014 [Citado 2018 May 20];110:423–429. Available at: <https://sci-hub.tw/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861714004081>
- <sup>88</sup>Suh D, Sung E, Min H, Hyung S, Lee S, Hee Y, et al. Comparison of Metabolites Variation and Antiobesity Effects of Fermented versus Nonfermented Mixtures of *Cudrania tricuspidata*, *Lonicera caerulea*, and Soybean According to Fermentation In Vitro and In Vivo. *PLoS One* [Internet] 2016 [Citado 2018 May 20];11(2):e0149022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4743955/>
- <sup>89</sup>Hee Y, Beom S, Liu Q, Do S, Yeon B, Kyeong M. Comparison of pancreatic lipase inhibitory isoflavonoids from unripe and ripe fruits of *Cudrania tricuspidata*. *PLoS One* [Internet] 2017 [Citado 2018 May 20];12(3):e0172069. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5333804/>
- <sup>90</sup>Hee Y, Choi K, Liu Q, Beom S, Ji H, Kim M, et al. Anti-Obesity Effect of 6,8-Diprenylgenistein, an Isoflavonoid of *Cudrania tricuspidata* Fruits in High-Fat Diet-

- Induced Obese Mice. *Nutrientes* [Internet] 2015 [Citado 2018 May 20];7(12):10480-10490. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4690096/>
- <sup>91</sup>Kawser M, Dayem A, Han J, Yin Y, Kim K, Kumar S, et al. Molecular Mechanisms of the Anti-Obesity and Anti-Diabetic Properties of Flavonoids. *Int J Mol Sci* [Internet] 2016 [Citado 2018 May 20];17(4):569. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4849025/>
- <sup>92</sup>Mosbah H, Chahdoura H, Kammoun J, Hlila M, Louati H, Hammami S, et al. *Rhaponticum acaule* (L) DC essential oil: chemical composition, *in vitro* antioxidant and enzyme inhibition properties. *BMC Complement Altern Med* [Internet] 2018 [Citado 2018 May 20];18:79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838999/>
- <sup>93</sup>Li Y, Chang Y, Deng J, Li W, Jian J, Gao J, et al. Prediction and evaluation of the lipase inhibitory activities of tea polyphenols with 3D-QSAR models. *Sci Rep* [Internet] 2016 [Citado 2018 May 20];6:34387. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5046073/>
- <sup>94</sup>Rahman H, Sahib N, Saari N, Abas F, Ismail A, Mumtaz M, et al. Anti-obesity effect of ethanolic extract from *Cosmos caudatus* Kunth leaf in lean rats fed a high fat diet. *BMC Complement Altern Med* [Internet] 2017 [Citado 2018 May 20];17:122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5322639/>
- <sup>95</sup>Merola N, Castillo J, Benavente O, Ros G, Nieto G. The Effect of Consumption of Citrus Fruit and Olive Leaf Extract on Lipid Metabolism. *Nutrientes* [Internet] 2017 [Citado 2018 May 20];9(10):1062. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5691679/>
- <sup>96</sup>Kim G, Shin M, Shin S, Lee A, Lee J, Seo B, et al. Study of Antiobesity Effect through Inhibition of Pancreatic Lipase Activity of *Diospyros kaki* Fruit and Citrus unshiu Peel. *Biomed Res Int* [Internet] 2016 [Citado 2018 May 20];2016:1723042. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4978832/>
- <sup>97</sup>ScienceDirect [Internet]. IC50. *Farmacología*, 2009. [Citado 2018 Jul 29]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/ic50>
- <sup>98</sup>Lim V, Goh Y, Mohtarrudin N, Loh S. Germinated brown rice ameliorates obesity in high-fat diet induced obese rats. *BMC Complement Altern Med* [Internet] 2016 [Citado 2018 May 20]; 16: 140. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4877745/>
- <sup>99</sup>Ogawa A, Kobayashi T, Sakai F, Kadooka Y, Kawasaki Y. *Lactobacillus gasseri* SBT2055 suppresses fatty acid release through enlargement of fat emulsion size *in vitro* and promotes fecal fat excretion in healthy Japanese subjects. *Lipids Health Dis* [Internet] 2015 [Citado 2018 May 20];14:20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4391304/>
- <sup>100</sup>Aronsson L, Huang Y, Parini P, Korach M, Hakansson J, Gustafsson J, et al. Decreased Fat Storage by *Lactobacillus Paracasei* Is Associated with Increased Levels of Angiopoietin-Like 4 Protein (ANGPTL4). *PLoS One* [Internet] 2010 [Citado 2018 May

- 20];5(9): e13087. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2948012/>
- <sup>101</sup>Khan M, Gerasimidis K, Edwards C, Shaikh M. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. J Obes [Internet] 2016 [Citado 2018 May 20];7353642. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5040794/>
- <sup>102</sup>Kobyliak N, Virchenko O, Falalyeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. Nutr J [Internet] 2016 [Citado 2018 May 20];15:43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4841968/>
- <sup>103</sup>Katoch M, Paul A, Singh G, Sridhar S. Fungal endophytes associated with *Viola odorata* Linn. as bioresource for pancreatic lipase inhibitors. BMC Complement Altern Med [Internet] 2017 [Citado 2018 May 20];17:385. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5543550/>
- <sup>104</sup>Contesini F, Lopes D, Alves G, Nascimento M, Carvalho P. *Aspergillus* sp. lipase: Potential biocatalyst for industrial use. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic 67 [Internet] 2010 [Citado 2018 Jul 29]:163–171. Available at: <https://sci-hub.tw/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1381117710002067>
- <sup>105</sup>Paavola M, Fagerström R, Kruus K, Viikari L. Thermostable laccases produced by a white-rot fungus from *Peniophora* species. Enzyme and Microbial Technology 35 [Internet] 2004 [Citado 2018 Jul 29]:100–102. Available at: <https://sci-hub.tw/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141022904000845/>
- <sup>106</sup>Nirenberg H, Hagedorn G. *Fusarium nematophilum* spec. nov.—ein neuer Nematoden-assoziiertes Pilz. Nachrichtenbl. Deut. Pflanzenschutzd [Internet] 2008 [Citado 2018 Ago 01];60(10):S. 213–216. Available at: [https://www.zuechtungskunde.de/Artikel.dll/nirenberg-and-hagedorn\\_Nzc5Mig4.PDF](https://www.zuechtungskunde.de/Artikel.dll/nirenberg-and-hagedorn_Nzc5Mig4.PDF)
- <sup>107</sup>Pareek V, Varma R. *Fusarium solani* a dominant seed borne pathogen in seeds of cluster bean grown in Rajasthan. Biosci. Biotech. Res [Internet] 2015 [Citado 2018 Ago 01];8(1):29-34. Available at: [http://bbrc.in/bbrc/papers/pdf%20files/Volume%208%20-%20No%201%20-%202015/07\\_BBRC\\_8.1\\_29-34.pdf](http://bbrc.in/bbrc/papers/pdf%20files/Volume%208%20-%20No%201%20-%202015/07_BBRC_8.1_29-34.pdf)
- <sup>108</sup>Veeramachaneni G, Raj K, Chalasani L, Bondili J, Talluri V. High-throughput virtual screening with e-pharmacophore and molecular simulations study in the designing of pancreatic lipase inhibitors. Drug Des Devel Ther [Internet] 2015 [Citado 2018 Jul 29];9:4397-4412. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4532172/>
- <sup>109</sup>Stenkula K, Stenblom E, Montelius C, Egecioglu E, Erlanson C. Thylakoids reduce body fat and fat cell size by binding to dietary fat making it less available for absorption in high-fat fed mice. Nutrition & Metabolism [Internet] 2017 [Citado 2018 Ago 12];14(4):3-8. Available at: <https://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12986-016-0160-4>
- <sup>110</sup>Walida R, Hafidaa M, Abdelhamidc E, Redae B, Rachidf A, Mohamed B. Beneficial effects of Aloe vera gel on lipid profile, lipase activities and oxidant/antioxidant status

- in obese rats. Journal of Functional Foods [Internet] 2018 [Citado 2018 Ago 01];48:525–532. Available at: <https://scihub.tw/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464618303888?via%3Dihub>
- <sup>111</sup>Argañaraz F, Iruzubieta L, Rodríguez C, Burke S, Tereschuk M, Peralta L. EFECTO DE *Tagetes minuta* L. SOBRE EL PESO CORPORAL DE RATAS OBESAS. Bol. Latinoam. Caribe Plant. Med. Aromáticas [Internet] 2007 [Citado 2018 Ago 01];6(6): 325-327. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/856/85617472007.pdf>
- <sup>112</sup>Wang Y, Zhang W, Zhang Z, Lu H, Gao X, Yue P. High-theabrownins producto de té oscuro instantáneo por *Aspergillus niger* a través de la fermentación sumergida:  $\alpha$ -glucosidasa e inhibición de la lipasa pancreática y actividad antioxidante. Journal of the Science of food and Agriculture [Internet] 2017 [Citado 2018 Ago 01]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jsfa.8387>
- <sup>113</sup>Valenzuela A. EL CONSUMO TE Y LA SALUD: CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES BENEFICAS DE ESTA BEBIDA MILENARIA. Rev. chil. nutr. [Internet] 2004 [Citado 2018 Ago 01];31(2):72-82. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-75182004000200001&script=sci\\_arttext](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-75182004000200001&script=sci_arttext)
- <sup>114</sup>Jeong Y, Jo Y, Lee K, Do S, Hwang Y, Lee M. Optimization of pancreatic lipase inhibition by *Cudrania tricuspidata* fruits using response surface methodology. Cartas de Química Bioorgánica y Medicinal [Internet] 2014 [Citado 2018 Ago 01];24(10): 2329-2333. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X14002947>
- <sup>115</sup>Martínez S, González J, Culebras J, Tuñón M. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. Nutr. Hosp. [Internet] 2002 [Citado 2018 Ago 01];17(6): 271-278. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Javier\\_Gonzalez-Gallego/publication/10961859\\_Flavonoids\\_Properties\\_and\\_antioxidizing\\_action/links/0deec52a6b0057f327000000/Flavonoids-Properties-and-antioxidizing-action.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Javier_Gonzalez-Gallego/publication/10961859_Flavonoids_Properties_and_antioxidizing_action/links/0deec52a6b0057f327000000/Flavonoids-Properties-and-antioxidizing-action.pdf)
- <sup>116</sup>González J, García M, Sánchez S, Tuñón M. Chapter 32 - Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Properties of Dietary Flavonoids. Libro Polyphenols in Human Health and Disease [Internet] 2014 [Citado 2018 Ago 01];1:435-452. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123984562000323>
- <sup>117</sup>Pérez H, Cano G, García J, Cecilia J. Descubrimiento de fármacos basado en cribado virtual refinado con enfoques neuronales paralelos. Rev. int. métodos numér. cálc. diseño ing. [Internet] 2015 [Citado 2018 Ago 01];31(4):207–211. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021313151400056X>
- <sup>118</sup>Forli S, Huey R, Pique M, Sanner M, Goodsell D, Olson A. Computational protein–ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. Nature protocols [Internet] 2016 [Citado 2018 Ago 01];11(5):905-918. Available at: <https://scihub.tw/https://www.nature.com/articles/nprot.2016.051>