

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE FARMACIA



TÍTULO:

**ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS, BIOLÓGICAS Y
TOXICOLÓGICAS DE LOS COMPONENTES ACTIVOS DE *GARCINIA
CAMBOGIA*, *CAMELLIA SINENSIS* E *ILEX PARAGUARIENSIS* QUE SE
RELACIONAN CON SU USO COMO COADYUVANTES EN EL TRATAMIENTO
DEL SOBREPESO Y OBESIDAD POR MÚLTIPLES CAUSAS EN PERSONAS
ADULTAS**

Nombre del sustentante:

Dinier Mora García

Tutor:

Lic. Jesús Garro Umaña

Año 2023

Modalidad De Tesis Para Optar Por El Grado De Licenciatura En Farmacia

III. TABLA DE CONTENIDO

I. AGRADECIMIENTOS	II
II. DEDICATORIA.....	III
III. TABLA DE CONTENIDO	IV
IV. ÍNDICE DE TABLAS	VII
V. ÍNDICE DE FIGURAS	IX
VI. ÍNDICE DE GRÁFICOS	XII
VII. RESUMEN	XIII
CAPITULO I. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Planteamiento del problema.....	2
1.2 Objetivos	7
1.2.1 Objetivo General.....	7
1.2.2 Objetivos específicos	7
1.3 Justificación.....	8
1.4 Antecedentes	11
1.4.1 Antecedentes Internacionales	11
1.4.2 Antecedentes Nacionales	20
CAPÍTULO II- MARCO REFERENCIAL.....	25
2.1 Contexto en el que se desarrolla la revisión de literatura.....	26
2.1.1 Epidemia de enfermedades asociadas al sobrepeso	28
2.1.2 Contexto sociocultural de la imagen corporal	29
2.1.3 Medicina tradicional y complementaria en el mundo.....	29
2.1.4 Productos naturales para el desarrollo de nuevos fármacos	31
2.1.5 Suplementos dietéticos	32
2.1.6 Macrobióticas y regulación de productos naturales en Costa Rica.	33
2.2 Marco teórico de referencia	34
2.2.1 Lípidos	34
2.2.2 Lipogénesis de novo	35
2.2.3 Lipólisis	37
2.2.4 Tejido adiposo.....	38
2.2.5 Obesidad y sobrepeso	42

2.2.6	Descripción y farmacología de <i>Garcinia cambogia</i>	80
2.2.7	Descripción y farmacología de <i>Camellia sinensis</i>	82
2.2.8	Descripción y farmacología de <i>Ilex paraguariensis</i>	84
CAPÍTULO III: MARCO METODOLOGICO		87
3.1	Revisión bibliográfica	88
3.2	Diseño de la revisión de literatura.....	88
3.2.1	Diseño integrado	89
3.3	Estrategia de búsqueda.....	89
3.3.1	Fuentes de información.....	90
3.3.2	Bases de datos consultadas	91
3.3.3	Términos de búsqueda	92
3.3.4	Criterios de inclusión y exclusión.....	93
3.3.5	Estrategia de búsqueda selectiva (diagrama de flujo).....	94
3.4	Cuadro metodológico de categorías de análisis	95
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....		96
4.1	Caracterización química.....	97
4.1.1	Caracterización química de los componentes activos de <i>Garcinia cambogia</i> , relacionados con la obesidad.	97
4.1.2	Caracterización química de los componentes activos de <i>Ilex paraguariensis</i> (yerba mate), relacionados con la obesidad.	107
4.1.3	Caracterización química de los componentes activos de <i>Camellia sinensis</i> , relacionados con la obesidad.	114
4.2	Actividad biológica	125
4.2.1	Actividad biológica de los componentes activos de <i>Garcinia cambogia</i> , relacionados con la obesidad	125
4.2.2	Actividad biológica de los componentes activos de <i>Camellia sinensis</i> (té verde), relacionados con la obesidad.	135
4.2.3	Actividad biológica de los componentes activos de <i>Ilex Paraguariensis</i> (yerba mate) relacionados con la obesidad.	165
4.3	Toxicidad.....	176
4.3.1	Toxicidad asociada a los componentes activos de <i>Garcinia cambogia</i>	176
4.3.2	Toxicidad asociada a los componentes activos de <i>Camellia sinensis</i>	182
4.3.3	Toxicidad asociada a los componentes activos de <i>Ilex Paraguariensis</i>	191
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		196

5.1	Conclusiones	197
5.2	Recomendaciones.....	202
CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		204
Referencias Bibliográficas.....		205
Anexos		238

IV. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de casos de intoxicación en según agente tóxico y sexo del paciente, Costa Rica, 2017	10
Tabla 2. Prevalencia de sobrepeso y obesidad 2014-2018	27
Tabla 3. Clasificación de obesidad según la OMS.	62
Tabla 4. Indicadores y puntos de corte para la determinación de la obesidad.....	63
Tabla 5. Términos de búsqueda	92
Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión.....	93
Tabla 7. Cuadro metodológico de categorías de análisis.....	95
Tabla 8. Lista de compuestos presentados en diferentes partes de <i>Garcinia cambogia</i> y sus actividades relacionadas.	101
Tabla 9. Diferentes Metodologías Analíticas Empleadas para el Análisis de Metabolismos Bioactivos del Fruto de <i>G. cambogia</i>	103
Tabla 10. Porcentajes de HCA experimentales y declarados en etiquetas de complementos alimenticios para reducción de peso.	105
Tabla 11. Principales compuestos bioactivos encontrados en la yerba mate y sus beneficios para la salud.	113
Tabla 12. Constituyentes del té verde con porcentaje de catequina en el té verde.....	115
Tabla 13. Contenido de cafeína de los alimentos y bebidas de consumo habitual.	119
Tabla 14. Comparación de constituyentes químicos representativos entre hojas y flores del té.....	124
Tabla 15. Resultados de algunos estudios con suplementación de <i>Garcinia cambogia</i> /HCA	133
Tabla 16. Estudios in vivo de yerba mate sobre la adipogénesis: (humanos y animales) ..	174
Tabla 17. Informes de casos de hepatotoxicidad relacionados con <i>Garcinia cambogia</i>	179
Tabla 18. Ejemplos de límites permisibles de metales pesados tóxicos según la Organización Mundial de la Salud (OMS)	186
Tabla 19. Especificaciones para determinación de recuento microbiano según RTCA. Expresados en UFC/g o cm ³	187
Tabla 20. Principales interacciones del té verde con otros grupos de fármacos.....	190

Tabla 21. Algunas interacciones de Yerba mate con otros fármacos inducidas por su contenido de cafeína194

V. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia mundial de la obesidad	3
Figura 2. Reacciones enzimáticas involucradas en la lipogénesis de novo a partir de la glucosa.	36
Figura 3. Control de la lipólisis en el adipocito humano.	38
Figura 4. Componentes que integran el Balance energético.....	44
Figura 5. Mecanismos de retroalimentación para el control de la ingesta.....	45
Figura 6. Representación esquemática de los factores que influyen en la aparición de la obesidad y la adipogénesis y el efecto adverso del sobrepeso en el organismo	53
Figura 7. Representación esquemática de los efectos de la lipoinflamación en el adipocito.	55
Figura 8. Frutos de <i>Garcinia cambogia</i>	81
Figura 9. <i>Camellia sinensis</i>	83
Figura 10. <i>Ilex paraguariensis</i> St. Hill	85
Figura 11. Xantonas aisladas de <i>Garcinia cambogia</i>	97
Figura 12. Benzofenonas aisladas de <i>Garcinia cambogia</i>	98
Figura 13. Ácidos orgánicos reportados de <i>Garcinia cambogia</i>	100
Figura 14. Ejemplos representativos de los principales componentes químicos del fruto de <i>G. cambogia</i>	102
Figura 15. Diferentes métodos analíticos aplicados para el análisis y control de calidad de <i>G. cambogia</i>	104
Figura 16. Estructura química de los alcaloides de purina	108
Figura 17. Estructura química de los polifenoles principales de yerba mate	110
Figura 18. Estructura molecular del Ácido ursólico	111
Figura 19. Estructura química de las principales catequinas del té	116
Figura 20. Estructura de glucósidos de flavonol.....	118
Figura 21. Estructura 3D de los principales alcaloides presentes en el té.	120
Figura 22. Posibles estructuras químicas de los polisacáridos del té.....	121
Figura 23. Estructura 2D y 3D de los principales ácidos orgánicos presentes en el té.....	121
Figura 24. Estructura de Teasaponina.....	122

Figura 25. Estructura química de algunos pigmentos.....	123
Figura 26. Factores que influyen en el contenido de L-teanina en las hojas de té	124
Figura 27. Mecanismo propuesto para el efecto antiobesidad del extracto de <i>G. cambogia</i> en tejido adiposo	127
Figura 28. Mecanismo propuesto del efecto protector de <i>G. cambogia</i> contra NAFLD, mediante a la inhibición de la esteatosis hepática y la apoptosis en el hígado.	129
Figura 29. Resumen de los efectos a largo plazo de la suplementación con GC sobre la adiposidad, la tolerancia a la glucosa y la esteatohepatitis en ratones obesos.	130
Figura 30. Efecto de <i>Garcinia cambogia</i> en la inhibición de la ATP Citrato Liasa.....	131
Figura 31. Mecanismo propuesto del efecto de <i>Garcinia cambogia</i> sobre la expansión clonal mitótica (MCE) y la diferenciación de adipocitos.	133
Figura 32. Representación 2-D del complejo EGCG-lipasa. (EGCG color blanco)	136
Figura 33. Esquema de las vías celulares reguladas por los polifenoles del té durante su actividad.....	140
Figura 34. Efectos de epigallocatequina-3-galato sobre el metabolismo de los lípidos a través de especies reactivas de oxígeno y proteína quinasa regulada por AMP	143
Figura 35. Movilización de los triglicéridos en el adipocito	144
Figura 36. Estructura 3D de la proteína PPAR humana (A) y acoplamiento de epigallocatequina galato en el sitio activo de la proteína PPAR humana para bloquear su actividad adipogénica (B)	146
Figura 37. Acciones biológicas de EGCG mediadas a través de 67LR al mejorar (rojo) e inhibir (azul) vías específicas.	147
Figura 38. Mecanismos para la activación de AMPK por EGCG.	148
Figura 39. Señalización del factor nuclear κ B por el té verde.....	149
Figura 40. Posibles mecanismos del té verde matcha para prevenir la obesidad inducida por una dieta rica en grasas a través del eje intestino-hígado.	152
Figura 41. Posibles mecanismos del té verde matcha para prevenir la obesidad y la lipotoxicidad hepática.	154
Figura 42. El papel de la cafeína en la termogénesis y la ingesta de energía	156
Figura 43. Modelo de unión de EGCG acoplado al sitio activo de 11 β -HSD1 humano....	161
Figura 44. Representación de la unión de quercetina (cian) en HMGR (magenta).....	164

Figura 45. Mecanismos del extracto de YM.....	170
Figura 46. Efectos in vivo e in vitro de la yerba mate en la adipogénesis.....	171
Figura 47. Mecanismo de acción de la yerba mate sobre la modulación de la vía de señalización PI3K-AKT.....	172
Figura 48. Daño hepático causado por extracto de té verde en ratones PD-1	185
Figura 49. Metabolismo mediado por enzimas CYP3A4 y CYP2D6.	194

VI. ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Producto natural utilizado para perder peso más recomendado en obesidad por parte de los regentes de farmacias ubicadas en distintos distritos del cantón de San José y Curridabat **¡Error! Marcador no definido.**

Gráfico 2 . Producto natural utilizado para perder peso más recomendado por parte de los dependientes de macrobióticas de San José y Curridabat.... **¡Error! Marcador no definido.**

VII. RESUMEN

La obesidad y el sobrepeso constituyen un problema de salud mundial, hoy se consideran una pandemia y requieren gran atención por parte de las instituciones de salud. Por otra parte, los efectos medicinales de las plantas se han conocido y utilizado de forma empírica desde la antigüedad. El interés por su estudio ha aumentado de forma significativa en los últimos años dado que estas poseen múltiples constituyentes capaces de ejercer una acción determinada sobre el cuerpo humano por distintos mecanismos. Así, se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las características químicas, biológicas y toxicológicas de los componentes activos de *Garcinia cambogia*, *Camellia sinensis* e *Ilex paraguariensis* que se relacionan con su uso como coadyuvantes en el tratamiento del sobrepeso y obesidad por múltiples causas en personas adultas? El objetivo general consiste en analizar las características químicas, biológicas y toxicológicas de los componentes activos de *Garcinia cambogia*, *Camellia sinensis* e *Ilex paraguariensis* que se relacionan con su uso como coadyuvantes en el tratamiento del sobrepeso y obesidad por múltiples causas en personas adultas. La investigación se desarrolló mediante una revisión bibliográfica, se realizó una selección del material mediante diversos filtros, cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión, utilizando tres bases de datos de las cuales se obtuvieron 112 artículos. Se concluyó que principalmente los polifenoles, alcaloides y ácidos orgánicos en sinergia con otros componentes presentes en menor cantidad, son capaces, por múltiples mecanismos, de ejercer efectos farmacológicos relacionados con la reducción de peso. Se destacan sus acciones en cuanto a su capacidad de unión a enzimas y proteínas, supresión de la ingesta de alimentos, disminución de la lipogénesis, aumento de la oxidación de ácidos grasos y regulación a la baja de una serie de genes asociados con la obesidad entre otros. Además, aunque estos se perciben como "seguros", existen muchos estudios que los han relacionado con efectos tóxicos e interacciones con fármacos.

CAPITULO I. INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del problema

La obesidad y el sobrepeso constituyen problemas de salud mundial y actualmente se consideran como pandemia. Sin duda requieren gran atención por parte de la sociedad, especialmente de las instituciones de salud. Así mismo, se debe tener en cuenta que la reducción de peso no tiene una solución fácil ni rápida, sino que, por el contrario, requiere en primera instancia de un cambio en el estilo de vida de las personas, con hábitos necesarios como la alimentación saludable y la práctica regular del ejercicio.

Múltiples causas pueden contribuir de forma negativa a la obesidad, cuya etiología podría ser el desequilibrio energético que se produce al consumir una cantidad mayor de calorías a las requeridas y, por ende, el cuerpo va a acumular este exceso en los tejidos. Este incremento está relacionado con el consumo de alimentos cuyo procesamiento les confiere un elevado contenido en grasas y azúcares y, por lo tanto, una alta densidad energética pero baja calidad nutricional. Otras de las causas están relacionadas con la disminución en la práctica diaria de ejercicio, jornadas laborales extensas y factores ambientales y sociales, entre otros¹.

Sin embargo, tanto la obesidad como el sobrepeso son enfermedades multifactoriales que abarcan muchas veces factores genéticos, sociales, biológicos, psicológicos y presencia de comorbilidades. Estas causas en conjunto han ido empeorando a través de los años el escenario a nivel mundial y sugieren que esta epidemia seguirá creciendo con una morbilidad y mortalidad significativas. Además, los pacientes que padecen este tipo de patologías adquieren una reducción en su calidad de vida y gran predisposición de adquirir complicaciones como aterosclerosis, esteatosis hepática, diabetes tipo 2 e hipertensión arterial².

Según informes de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS)³, los pacientes con obesidad adquieren riesgos no menos importantes de padecer dislipidemia, enfermedades cardiovasculares, artrosis, apnea del sueño, problemas respiratorios, así como más de 10 tipos de cáncer, limitaciones funcionales y síntomas psicológicos que en conjunto, sin duda, van a disminuir la esperanza y calidad de vida.

Es importante considerar que el incremento del tejido adiposo causa inflamación sistémica, hipoxia, incrementa la resistencia a la insulina, altera el almacenamiento de

energía, aumenta la cantidad de ácidos grasos libres en la circulación sanguínea, genera lipotoxicidad, causa alteraciones endocrinas y respuestas inmunes desfavorables⁴.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, en 2016 había alrededor de dos mil millones de adultos con sobrepeso, de los cuales 650 millones (39% de hombres y 40% de mujeres) presentaban obesidad. La prevalencia mundial de la obesidad casi se triplicó entre 1975 y 2016. Se estima que la mayoría de la población del mundo vive en países donde el sobrepeso y la obesidad matan a más personas que la insuficiencia ponderal. Si las tendencias actuales continúan, es posible que, para el año 2025, cerca de 2700 millones de adultos tengan sobrepeso y más de mil millones presentarán obesidad, además, unos 177 millones de adultos estarán gravemente afectados por esta enfermedad.

Figura 1. Prevalencia mundial de la obesidad



Fuente: Imagen tomada de referencia¹

Así mismo, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO)⁵, indica que en el continente americano el 58% de los habitantes vive con sobrepeso u obesidad (360 millones de personas), se considera, además, que este aumento se da en un mayor porcentaje en mujeres en más de 20 países de América, ya que la tasa de obesidad femenina es un 10% mayor a la tasa de obesidad en hombres. De mantenerse la tendencia, para el año 2030 más del 40% de la población del planeta tendrá sobrepeso y más de la quinta parte será obesa.

Costa Rica no escapa de esta situación, ya que, según datos de la CCSS, la obesidad es una epidemia que ha estado afectando a los costarricenses. Entre el año 2019-2020 se

reportaron 48.847 personas atendidas con un IMC asociado a la obesidad III. Se estima que la tasa de sobrepeso y obesidad, en adultos entre los 20 y 45 años, tiene un promedio de 60%; esta es significativamente mayor en mujeres que en hombres; además, genera repercusiones financieras para la institución³.

En la actualidad, dada la emergencia mundial reciente con la pandemia del COVID-19 (SARS-CoV-2), las personas contagiadas y que además tienen obesidad con un IMC ≥ 35 kg/m² u otras comorbilidades, han tenido un mayor riesgo y una alta incidencia en hospitalizaciones, incluso han necesitado ventilación mecánica y sufrido complicaciones que en muchos casos han llevado a la muerte³.

Por otro lado, en el campo de la nutrición se ha despertado gran interés por las modificaciones en la dieta y estilo de vida tendientes a retrasar el desarrollo de la obesidad y en este sentido ha llamado la atención el potencial de los productos naturales y sus múltiples efectos positivos en términos de mejorar la salud del ser humano, ya que existen múltiples estudios de su impacto en la obesidad, así como en la inflamación y respuestas antioxidantes relacionadas con esta².

Sin duda los efectos medicinales de las plantas se han conocido y utilizado de forma empírica desde la antigüedad. El interés por su estudio ha aumentado de forma significativa en los últimos años, dado que estas poseen múltiples constituyentes los cuales a su vez podrían ser metabolitos capaces de ejercer una acción determinada sobre el cuerpo humano por distintos mecanismos que en muchos casos han sido estudiados por científicos².

Actualmente, la necesidad de encontrar salud y bienestar, sin tener que realizar una alta inversión, y la tendencia a lo natural, han aumentado el aprovechamiento de los conocimientos ancestrales y el interés por la utilización de la medicina tradicional, como un mecanismo que permite disminuir las concentraciones de sustancias químicas en el organismo, con el único fin de encontrar una vida saludable y perdurable².

La medicina herbaria se utiliza desde tiempos remotos para curar o aliviar las enfermedades, dando lugar a los fitofármacos, y es apreciada por su bajo costo y por los reducidos índices de toxicidad, en comparación con los productos de síntesis. Pero realmente, que tan efectivas son las plantas en el tratamiento y curación de las enfermedades, en relación con los productos farmacéuticos, y que tipo de enfermedades se

pueden ser tratadas con plantas medicinales, son las grandes preguntas que tenemos que responder. Si bien es cierto, no se puede afirmar que los resultados sean totalmente favorables, pero también es cierto que, a través del tiempo ha sido la única forma utilizada para conseguir una vida saludable en sectores en donde el acceso a la medicina especializada es difícil e inalcanzable. De acuerdo con un estudio realizado por el Instituto Nacional de Cáncer en Estados Unidos, el 67 % de los fármacos tiene su origen, en mayor o menor medida, en la naturaleza y el 25% de los estos se derivan de las plantas⁶.

Según Gawron et al.⁶, principalmente se ha visto un interés aumentado por el consumo de productos naturales saludables, idealmente ricos en compuestos fenólicos bioactivos con efecto protector y alto potencial para combatir el desarrollo de enfermedades crónicas. En este sentido el estudio de numerosas plantas y sus componentes podría seguir generando grandes aportes en la elaboración de fármacos y en la medicina natural para coadyuvar en el tratamiento de múltiples patologías.

De acuerdo con el estudio mencionado anteriormente, es importante la propuesta de alternativas, tanto en Costa Rica como a nivel mundial, encaminadas a mejorar el estilo de vida y alimentación de las personas. También, es necesario abordar temas de investigación novedosos en materia de obtener una mejor y más sana nutrición, así como despertar el interés por el estudio de la potencial efectividad de los productos naturales como coadyuvantes en el combate contra la obesidad.

Venegas Cerdas⁷ identificó una serie de productos naturales para combatir la obesidad comercializados en el cantón de Desamparados, encontró en su investigación diez productos a base de *Garcinia cambogia* y ocho suplementos que contenían té verde dentro de sus componentes, generalmente utilizados en combinación con otros e inclusive existen combinaciones de té verde con *Garcinia cambogia*.

Adicionalmente, la autora anterior recalca la importancia de más investigaciones para determinar las dosis, los mecanismos de acción, los índices de toxicidad, y el uso correcto de los componentes, propone la necesidad de futuras investigaciones con una visión integral de aspectos taxonómicos, fitoquímicos y económicos para hacer de la medicina alternativa una herramienta útil y confiable para el sector salud⁷.

Por otra parte, Brenes Molina⁸, a través de un estudio de los productos naturales más recomendados para tratar la obesidad y sobrepeso en personas adultas de Costa Rica por parte de dependientes de macrobióticas, destaca productos como *Garcinia cambogia* y *Camellia sinensis* (Té verde). Así mismo en su investigación menciona los más recomendados por parte de farmacéuticos, citando al igual productos como *Garcinia cambogia* y Sbelá[®] que contiene té verde dentro de sus componentes e incluso combinaciones de *Garcinia cambogia* y *Camellia sinensis* en productos como Equilibra[®].

Se debe agregar que un 88 % de los dependientes de macrobióticas proporcionaron una recomendación adecuada para el uso *Garcinia cambogia*, relacionándolo principalmente con la disminución del apetito, mientras que en su estudio solo un 36 % de los regentes brindan la recomendación adecuada y un 38 % de los profesionales en farmacia prefiere no recomendar este producto pues no consideran que los productos naturales tengan beneficios significativos en la pérdida de peso. Respecto al uso del té verde, menciona que un 71 % de los dependientes de macrobióticas y un 46 % de los regentes lo hacen de forma adecuada como un acelerador del metabolismo. La autora menciona que los 2 productos más recomendados por lo regentes fueron Equilibra[®] y Sbelá[®], sin embargo, en ocasiones no se toma en cuenta la concentración de cada uno de sus componentes y la dosis recomendada podría no ser efectiva o insuficiente para alcanzar el objetivo terapéutico⁸.

Este estudio es de gran interés para esta investigación dado que evidencia desconocimiento por parte de regentes y dependientes en el abordaje de pacientes cuyo objetivo es coadyuvar en la pérdida de peso a través de productos de origen natural. En este sentido se hace necesario sintetizar evidencia científica actual sobre la composición, efectividad y seguridad de alternativas naturales para coadyuvar en la reducción de peso.

En el caso de *Ilex paraguariensis* es poco conocido en Costa Rica, sin embargo, se han encontrado productos que contienen Yerba mate en combinación con otros componentes, aunque no con indicación explícita para sobrepeso y obesidad. Además, existen distribuidores de Yerba mate en el país, promocionándolo más como una bebida estimulante, no obstante, su utilización no es tan conocida como en otros países de Suramérica en los cuales además se comercializa como suplemento en múltiples

presentaciones, en este sentido se desea explorar ya que podría tener grandes beneficios para perder peso e incluso se podría potenciar su uso en el país

En síntesis, muchas personas obesas con el objetivo de perder peso buscan alternativas basadas en la adquisición de productos naturales para coadyuvar en el control del apetito y la regulación del peso corporal. En ocasiones estos productos pueden ser usados con desconocimiento de su composición, propiedades, interacciones o forma adecuada de consumirlos para conseguir una mayor efectividad.

Según el planteamiento anterior se decidió investigar las características asociadas a los metabolitos presentes en tres diferentes plantas y que están relacionados con la disminución de peso, para este fin surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las características químicas, biológicas y toxicológicas de los componentes activos de *Garcinia cambogia*, *Camellia sinensis* e *Ilex paraguariensis* que se relacionan con su uso como coadyuvantes en el tratamiento del sobrepeso y obesidad por múltiples causas en personas adultas?

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo General

Analizar las características químicas, biológicas y toxicológicas de los componentes activos de *Garcinia cambogia*, *Camellia sinensis* e *Ilex paraguariensis* que se relacionan con su uso como coadyuvantes en el tratamiento del sobrepeso y obesidad por múltiples causas en personas adultas.

1.2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar químicamente los componentes activos de *Garcinia cambogia*, *Camellia sinensis* (té verde) e *Ilex paraguariensis* (yerba mate) relacionados con el control de sobrepeso y obesidad.
- Describir la actividad biológica de los componentes activos identificados en relación con el control de peso.
- Establecer la toxicidad asociada a los componentes activos identificados.

1.3 Justificación

La obesidad es un problema de salud a nivel mundial y, por su alta incidencia en los últimos años, implica un alto riesgo en la salud, ya que como hemos indicado se acompaña de la aparición de múltiples enfermedades asociadas como diabetes, hipertensión arterial, cardiopatías, enfermedades de la vesícula biliar, múltiples tipos de cáncer y trastornos psicosociales, entre otros. Existen numerosos fármacos para combatir el sobrepeso por diferentes mecanismos y si bien constituyen una herramienta importante, gran cantidad de estos presentan efectos secundarios marcados en muchos pacientes al ser terapias farmacológicas que no garantizan el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo sin volver a recuperar el peso perdido, lo que se conoce como “efecto rebote”⁹.

Dentro de las alternativas para la pérdida de peso, en primera instancia, se considera la implementación de cambios en el estilo de vida y la alimentación, seguido de la farmacoterapia y en el caso de personas con peso excesivo, se considera la cirugía bárica. Existen en el mercado varios fármacos aprobados para la reducción de peso dentro de los que se pueden mencionar el Orlistat, Liraglutida y Naltrexona/Bupropion, los cuales suelen presentar efectos secundarios como ansiedad, insomnio, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, hipertensión pulmonar primaria y, en el caso de la cirugía bariátrica, puede haber implicaciones como infecciones, trombosis venosa profunda, pancreatitis aguda y hernia; esto aunado al alto costo o al incumplimiento de los criterios por parte de muchos pacientes para dichas intervenciones, son causas que han despertado el interés en alternativas como las plantas con fitoquímicos bioactivos, las cuales han ganado popularidad¹⁰.

Los hallazgos de esta investigación serán de utilidad al sintetizar información actualizada que se encuentra dispersa en artículos científicos acerca de productos naturales para la reducción de peso que, según estudios previos, se sabe de su utilización en las farmacias y macrobióticas de Costa Rica, pero que a su vez poseen características fisicoquímicas y biológicas que en ocasiones se desconocen o que no necesariamente se comprenden por parte de los profesionales que cuentan con dicho producto en el estante de su farmacia o establecimiento.

Cuando un paciente solicita un producto para controlar su peso, es donde entra el rol del farmacéutico, el cual podría aconsejar asertivamente al paciente e incluso recomendar un

nutricionista. En muchos casos pese a esto las personas sienten la necesidad de una ayuda adicional y más allá de un consejo dietético buscan un producto que les beneficie en la pérdida de peso, por lo que el farmacéutico con base en su conocimiento debe seleccionar un producto óptimo para los requerimientos de este paciente.

En este sentido, se vuelve una necesidad seguir explorando en búsqueda de evidencia científica de alternativas de interés como lo es la propuesta de los productos naturales que puedan coadyuvar para la reducción de peso y la mejora de las múltiples comorbilidades. También, es necesario fomentar el conocimiento del uso seguro tanto de los suplementos existentes a base de estas plantas como de las infusiones preparadas a través de estas, evitando posibles riesgos toxicológicos e interacciones.

Además, se hace necesario la investigación en el ámbito toxicológico de suplementos y plantas, a este no se le puede restar importancia a pesar de que en comparación con las intoxicaciones por medicamentos tiene una mucho menor prevalencia, pero que pasa si estos datos están infra reportados o si el consumo de hierbas en conjunto con otros fármacos podría ser un agente causal de toxicidad e interacciones en muchos casos. En la (tabla 1) se muestran datos del Centro Nacional de Intoxicaciones de Costa Rica, sobre la prevalencia en los casos de intoxicaciones.

Tabla 1. Distribución de casos de intoxicación en según agente tóxico, Costa Rica, 2017

CATEGORÍA AGENTE	casos intoxicación	Total agentes tóxicos	Porcentaje casos (%)
Medicamentos	4249	5775	43,80
Animales	1172	1172	12,08
Productos de hogar	1084	1186	11,17
Plaguicidas	1028	1222	10,60
Químicos	600	722	6,18
Drogas de abuso	592	882	6,10
Alimentos	453	462	4,67
Cosméticos	266	275	2,74
Plantas	141	141	1,45
Productos bélicos	42	42	0,43
Sustancias desconocidas	38	44	0,39
Metales	20	20	0,21
Contaminantes ambientales	17	17	0,18
Otros	0	1	0,00
TOTAL	9702	11961	100

Fuente: Obtenido de referencia ¹¹.

Por ejemplo, existen diversos estudios acerca de las bondades del té verde entre los que destacan sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios, antiobesidad y muchos otros. Pese a que se considera que beber té es seguro en humanos, se desea un mejor análisis de la extensión del efecto para brindar una mejor comprensión de su acción y su potencial para la salud en humanos a través de evidencia científica.

Así mismo, el extracto obtenido de frutas secas de *Garcinia cambogia* es un producto natural que se ha estudiado y en la actualidad es ampliamente utilizado en forma de suplemento natural para coadyuvar en la pérdida de peso¹². No obstante, como indica Brenes Molina⁸, en su tesis, solo un 36 % de los regentes brindan la recomendación adecuada para su uso o es común que un gran número de profesionales prefieran no recomendar ni este ni otros similares, ya que no consideran que los productos naturales

tengan beneficios significativos en la pérdida de peso, información que se pretende dilucidar en esta investigación.

Como se mencionó anteriormente, en el caso de *Ilex paraguariensis* no es un producto conocido popularmente para la reducción de peso en Costa Rica, sin embargo, surge como una propuesta que se desea investigar dado su gran utilización en países de Suramérica. La exploración de esta planta podría servir de base para futuras investigaciones con el fin de potenciar su uso en nuestro país.

Dada la existencia de numerosas terapias complementarias que afirman su eficacia para reducir el peso corporal, se desea evaluar críticamente la evidencia existente. Esta revisión de literatura se aboca a analizar comparativamente estas tres plantas: *Garcinia cambogia*, *Camellia sinensis* e *Ilex paraguariensis* en tres aspectos específicos relacionados con su uso para sobrepeso y obesidad: caracterización química de los componentes activos, su actividad biológica y su toxicidad asociada.

La información recabada a través de esta investigación es de gran importancia para profesionales y estudiantes de ciencias de la salud, cuyo objetivo primordial es velar por el bienestar de los pacientes ante la pandemia de la obesidad en la que tanto los profesionales involucrados como las autoridades de salud deben colaborar en forma conjunta y activa. La información de carácter científico sintetizada y actualizada permite ampliar el conocimiento de las alternativas existentes para perder peso y poder asistir y educar al usuario oportunamente.

1.4 Antecedentes

1.4.1 Antecedentes Internacionales

Primeramente, Galletos Zurita¹³, realizó una tesis doctoral cuyo objetivo principal consistió en identificar los efectos terapéuticos del uso de las plantas medicinales en el estado de salud, percibidos por la población de los sectores rurales del Cantón Babahoyo, Ecuador. Este llevó a cabo un estudio cualitativo etnográfico y cuantitativo descriptivo, observacional y transversal, donde se conformaron 25 brigadas para la recolección de datos. Utilizó el cuestionario U-PlanMed para identificar las plantas y sus aplicaciones, y

Preguntas Norteadoras, aplicadas a grupos focales para conocer sus ideas, creencias, significados y conocimientos respecto a las plantas utilizadas y sus formas de uso; además, el cuestionario Euroqol- 5D para evaluar el estado de salud de la población.

Como parte de sus resultados obtuvo la identificación de 79 especies agrupadas en 41 familias, el mayor número de especies son de las familias *Lamiaceae* y *Asteraceae*. Se identificaron 44 enfermedades, las más frecuentes correspondieron a las afecciones del sistema digestivo, enfermedades infecciosas y parasitarias (32,5%); las infecciones en general (18,9%), enfermedades del sistema nervioso y de los órganos de los sentidos (13,6%), y las enfermedades respiratorias (8,1). El 99,4% de la población que consume plantas, declaró que estas no producen efectos negativos, sin embargo, en casos de embarazos, alergias, estados étlicos y en enfermedades avanzadas, toman precauciones. Finalmente, añade que las plantas, en algunos casos, pueden ayudar a contribuir a la baja de peso con un mínimo de efectos secundarios, las clases y tipos son variados y todavía existen muchas investigaciones para terminar de comprobar sus beneficios y la forma en que se pueden consumir; es aquí donde esta tesis toma relevancia en la presente investigación.

Seguidamente, Gambero et al.², señalan el impacto de la yerba mate sobre la obesidad y la inflamación relacionada con la obesidad. Como parte de los datos presentados, demostraron que el uso de la Yerba mate podría ser útil contra la obesidad, al mejorar los parámetros lipídicos en modelos humanos y animales. Además, la Yerba mate modula la expresión de genes que se modifican en el estado obeso y los restaura a niveles de expresión más normales. Al hacerlo, aborda varios de los factores anormales y causantes de enfermedades asociados con la obesidad. También se observaron efectos protectores y de mejora sobre la resistencia a la insulina.

Así mismo, explican que la medicina natural, como parte de las estrategias a nivel mundial contra la obesidad, ayuda, junto con las modificaciones tanto en el estilo de vida como en la dieta, para retrasar el aumento de peso.

Por otra parte, el ámbito de la nutrición ha tenido en los últimos años un gran interés en torno al potencial de productos naturales para contrarrestar esta patología. Recientemente se han generado múltiples investigaciones que han ubicado a la Yerba mate (*Ilex*

paraguariensis) como un muy buen candidato. Por lo tanto, como conclusión general, parece que las bebidas y suplementos de Yerba mate podrían ser útiles en la batalla contra la obesidad. Ante lo detallado anteriormente, se ve demostrada la relación entre el presente trabajo de investigación y la revisión realizada por estos autores.

Martínez y Vargas¹⁴, realizaron un estudio, cuyo objetivo consistió en determinar la relación de consumo de Yerba mate en la baja de peso y mejora de perfil lipídico en mujeres chilenas con sobrepeso. La metodología se basó en un estudio caso y control, en el cual se escogieron aleatoriamente mujeres entre 20 y 39 años con sobrepeso de la región metropolitana, Chile. Se realizaron exámenes de LDL, colesterol total y HDL, además de evaluaciones antropométricas para evaluar el porcentaje de grasa corporal.

Como parte de sus hallazgos, determinaron que esta planta puede ayudar a controlar la obesidad y el sobrepeso, sobre todo debido al efecto termogénico de la cafeína que es un ingrediente bioactivo de la yerba mate, además de la intervención del ácido clorogénico en la adipogénesis. Sin embargo, estos autores enfatizan en que todavía se requieren más estudios para establecer su funcionamiento y beneficios. Es por esto que la investigación realizada por estos autores se relaciona con el presente estudio.

Samoggia et al.¹⁵, llevaron a cabo una investigación cuyo objetivo consistió en explorar el comportamiento de compra y consumo argentino e italiano, así como la percepción que estos consumidores poseen sobre la Yerba mate. Estos autores describen que el consumo de Yerba mate en países de Suramérica está muy arraigado por el hábito y la tradición, pues muchos de ellos lo realizan principalmente por su efecto estimulante y con el fin de socializar, pero con limitado conocimiento de sus propiedades saludables. En este estudio se resalta la importancia de modificar la percepción acerca de su consumo, para que además de su uso tradicional, se expongan los grandes aportes a la salud que presenta, de esta forma se aprovecharía el creciente interés que ha surgido por la misma en los últimos años y se podrían generar estrategias para expandir su consumo a nivel mundial. Es por esto que esta investigación es de relevancia, ya que se estudiará no únicamente su aplicación social, sino el uso y aplicación medicinal de esta planta.

Posteriormente, Andersen et al.¹⁶, a mediados de la década de los 90, realizaron la primera publicación científica en la cual por medio de un estudio *in vitro* e *in vivo*,

demonstraron los efectos antioxidantes de *Ilex paraguariensis* por medio de la inducción de la disminución de la oxidabilidad de LDL en el plasma de sujetos sanos, los cuales se encontraban en ayunas antes y después de la ingesta de extractos acuosos de la planta. En este estudio se concluyó que los antioxidantes en *Ilex paraguariensis* se absorben y alcanzan niveles suficientemente altos en plasma para inhibir la autooxidación de LDL.

Así mismo, estos autores en su estudio denominado “Pérdida de peso y retraso en el vaciamiento gástrico después de una preparación herbal sudamericana en pacientes con sobrepeso”, elaboraron un ensayo paralelo doble ciego controlado con placebo, considerado como el primer estudio cuyo objetivo fue determinar el efecto de una preparación herbal de Yerba Maté, Guaraná y Damiana (YGD) sobre el vaciamiento gástrico y pérdida de peso. En este estudio se administraron tres capsulas de YGD a un grupo de pacientes antes de cada comida principal en comparación con placebo y se controló el peso de estos. Se concluyó que la preparación de YGD moduló significativamente el vaciamiento gástrico y favoreció la pérdida de peso; de esta manera, la conexión con la investigación en curso se evidencia.

Después, Eisa et al.¹⁷, en su estudio “El té mate (*Ilex paraguariensis*) promueve la saciedad y la reducción del peso corporal en ratones: participación del péptido-1 similar al glucagón”, investigaron in vivo los efectos de un extracto acuoso de Yerba mate sobre la saciedad y la reducción del peso corporal en ratones con dieta alta en grasas. La administración de 50 a 100 mg/kg de Yerba mate durante 3 semanas redujo significativamente la ingesta, el peso corporal y mejoró las grasas en sangre, grasas en el hígado, y tejido adiposo, además generó aumentos importantes en los niveles de GLP-1 por los ácidos dicafeoilquínicos y las matesaponinas y una mejora de la saciedad por los ácidos cafeoilquínicos y la cafeína, además de la modulación de los niveles de leptina sérica, demostrando las actividades en reducción de peso corporal de esta planta.

Del mismo modo, Rye et al.¹⁸, en un estudio similar denominado “Efectos antiobesidad y antidiabéticos de la yerba mate (*Ilex paraguariensis*) en ratones C57BL/6J alimentados con una dieta alta en grasas”, evaluaron los efectos contra la obesidad y antidiabéticos de la Yerba mate en ratones alimentados con una dieta rica en grasas. Se administró 0,5, 1 o 2 g/kg de extracto de Yerba mate durante 4 semanas, haciendo finalmente interesantes

observaciones en cuanto a que la Yerba mate tiene la capacidad de disminuir la diferenciación de pre-adipocitos y reducir la acumulación de lípidos en los adipocitos, los cuales contribuyen a una menor tasa de crecimiento del tejido adiposo, menor ganancia de peso corporal y obesidad, por lo que se concluye que tiene gran potencial para tratar la obesidad y la diabetes.

También, Da Silva et al.¹⁹, publicaron un ensayo clínico denominado “Efectos del tratamiento con *Ilex paraguariensis* (yerba mate) sobre la resistencia a la leptina y parámetros inflamatorios en ratas obesas preparadas con destete temprano”. En este estudio analizaron los efectos del tratamiento con Yerba mate durante 30 días sobre el peso corporal, la ingesta de alimento, la acción de la leptina hipotalámica y el perfil inflamatorio en ratas adultas destetadas precozmente. La metodología empleada consistió en tomar un grupo que recibió solución acuosa de mate (1 g/kg PC/día, sonda) y el grupo control recibió agua por sonda.

Como resultado se obtuvo que el grupo que recibió agua presentó hiperfagia; aumento en la adiposidad y en los niveles de TNF- α e IL-1 β y niveles más bajos de IL-10 en el tejido adiposo, y ante la inyección de leptina se evidenció resistencia a esta, al no mostrar cambios en la ingesta de alimentos. Se concluyó que treinta días de tratamiento con mate evitaron el desarrollo de hiperfagia, sobrepeso, obesidad visceral y resistencia central a la leptina. Se observaron resultados beneficiosos sobre la saciedad, al mostrar una disminución de los marcadores inflamatorios en el hipotálamo y los adipocitos¹⁹. Es así como, los últimos tres estudios mencionados se relacionan con la presente investigación.

Seguidamente, Kim et al.²⁰, elaboran un ensayo clínico aleatorizado titulado “Efectos antiobesidad de la yerba mate”. El objetivo de este estudio fue investigar la eficacia y seguridad de la suplementación con Yerba mate en sujetos coreanos con obesidad. La población consistió en personas con obesidad (índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 pero < 35 kg/m²) recibieron suplementos orales de cápsulas de Yerba mate (n = 15) o placebos (n = 15) durante 12 semanas. Los sujetos toman tres cápsulas por cada comida, un total de tres veces al día (3 g/día).

Los resultados tuvieron efectos positivos en los parámetros analizados (distribución de grasa abdominal, parámetros antropométricos, perfiles de lípidos en sangre) y seguridad

(eventos adversos, resultados de pruebas de laboratorio y signos vitales). Se concluyó que la suplementación con yerba mate redujo en gran medida el porcentaje de grasa corporal sin efectos adversos significativos²⁰. Así, esta investigación muestra la relación de la Yerba mate en la reducción del peso y su relevancia en el presente estudio.

Con respecto a lo que mencionan los autores Yiman et al.²¹, en su estudio llevado a cabo en el año 2016, evaluaron los efectos de una mezcla estandarizada compuesta por *Morus alba*, *Yerba mate* y *Magnolia officinalis* para la disminución del apetito y el tratamiento de trastornos metabólicos. Su acción sobre el apetito se probó en un modelo de ratones de consumo agudo de alimento a los cuales se les administró dosis orales de 1,3 g/kg/día durante 7 semanas. Se utilizó orlistat a 40 mg/kg/día como control positivo. Las composiciones corporales de los ratones se evaluaron utilizando una absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). Se realizó ELISA para la cuantificación de los niveles de insulina, leptina y grelina.

Como parte de los resultados se observaron disminuciones en la ganancia de peso corporal y la ingesta de calorías (40,5 % durante la primera semana). Se documentaron reducciones de 75,9% y 46,8% en insulina y leptina, respectivamente, aumento de 4,2 veces en el nivel de grelina y reducciones de 18,6% en colesterol y 59% en lipoproteínas de baja densidad. Se observó un 59,3 % menos de grasa mesentérica y mejores puntuaciones de NASH para la mezcla evaluada²¹. En este estudio se concluyó que dicha composición botánica estandarizada podría usarse como una alternativa natural para suprimir el apetito, mantener un peso corporal saludable y controlar el metabolismo, de esta forma se vuelve relevante para la investigación en curso, pues como parte de sus componentes se encontró yerba mate.

Avena et al.²², en su estudio “Asociación entre el consumo de yerba mate y el perfil lipídico en mujeres con sobrepeso”, a través de un diseño epidemiológico, longitudinal experimental, llevado a cabo en el Laboratorio de Enfermedades Metabólicas de la Universidad Juan Agustín Maza, en Mendoza Argentina, tuvo como objetivo analizar el efecto del consumo diario de Yerba mate sobre los valores de lípidos séricos y la composición corporal en mujeres con sobrepeso.

En la metodología empleada se estudiaron 119 mujeres voluntarias de edades comprendidas entre los 25 y 50 años, con IMC entre 25 y 32,5 kg/m², y sin alteraciones endocrinas y/o metabólicas conocidas, se dividieron en tres grupos: mate y dieta (MD), mate sin dieta (M) y agua y dieta (AD). Durante 12 semanas se suplementaron con mate los grupos M y MD, mientras que los grupos AD y MD, mantuvieron un plan alimentario bajo en calorías. Se realizaron exámenes como (colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos) al inicio y al final del estudio. Como consecuencia se obtuvo que el consumo diario de mate junto a una dieta baja en calorías ayuda a disminuir el colesterol total y el colesterol-LDL, y reduce los niveles de triglicéridos; es aquí donde se evidencia la relación de este estudio con la presente investigación.

Por otro lado, De Oliveira et al.²³, en su estudio “Tratamiento con *Ilex paraguariensis* (yerba mate) la solución acuosa previene el desequilibrio redox hepático, los triglicéridos elevados y microesteatosis en ratas adultas con sobrepeso que fueron destetados precozmente”, evaluaron los efectos del tratamiento crónico con yerba mate en el equilibrio redox y la morfología del hígado de ratas destetadas prematuramente con sobrepeso. La metodología consistió en subdividir las crías de destete temprano (EW) en el grupo EW+YM (yerba mate), que recibió el extracto acuoso de yerba mate (1 g/kg de peso medio de sonda una vez al día durante 30 días) y el grupo EW, que recibió agua por sonda durante el mismo período.

Los autores explican que los resultados evidencian que el tratamiento con solución acuosa de yerba mate impide el desequilibrio redox hepático, los triglicéridos elevados, la microesteatosis, la obesidad visceral, la hiperleptinemia y la resistencia a la insulina en ratas con sobrepeso que fueron destetadas de forma temprana, lo cual conduce a un aumento de peso en la edad adulta. El grupo EW mostró marcadores más altos de oxidación total de proteínas y peroxidación lipídica, y menor actividad de superóxido dismutasa (SOD) en el tejido hepático que el grupo C (grupo de control sin destete) y por lo tanto un mayor contenido de triglicéridos y microesteatosis. Se concluyó que dicho estudio mostró evidencia de que la Yerba mate propició una mejora en las defensas antioxidantes y disminuyó la disfunción hepática en ratas adultas con sobrepeso que fueron destetadas de forma prematura. Por lo mencionado anteriormente, este estudio permite demostrar que la Yerba mate es potencialmente efectiva en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad.

Desde otro punto de vista, Balsán et al.²⁴, en su ensayo clínico aleatorizado controlado “Efecto de la yerba mate y el té verde sobre los niveles de paraoxonasa y leptina en pacientes afectados de sobrepeso u obesidad y dislipidemia”, evaluaron a 142 personas de ambos sexos con edades entre 35 y 60 años, con sobrepeso u obesidad, dislipidemia no tratada y sin antecedentes de enfermedad arterial coronaria. Los participantes debían consumir 1000 mL diariamente durante ocho semanas, de yerba mate y té verde, además té manzana en el caso del grupo control. También, se analizaron los niveles séricos de PON-1 y leptina por medio inmunoensayo ELISA al inicio y al finalizar las ocho semanas. Se concluyó que el consumo de Yerba mate aumentó los niveles séricos de PON-1 y se relacionó de forma beneficiosa con el aumento de c-HDL, dejando evidencia de su capacidad antioxidante y papel protector ante patologías ateroscleróticas, por esta razón se relaciona con la investigación en curso.

Con respecto a lo que explican Fassina et al.¹², en su estudio cuyo objetivo fue investigar la administración de *Garcinia cambogia* como factor coadyuvante en el tratamiento de la obesidad en cuanto a su eficacia, forma de acción, cantidad diaria recomendada, efectos secundarios y contraindicaciones, como vía de seguridad alimentaria y nutricional para la población; la investigación fue realizada a través de revisión de la literatura. Se consultaron las bases de datos de Lilacs-Bireme, Scielo y Medline, se seleccionaron artículos científicos publicados en inglés, portugués y español, entre el período de 2007 y 2014 que realizaron estudios que involucran la administración de *Garcinia cambogia* como forma de tratamiento para obesidad.

Los autores observaron efectos positivos en el proceso de pérdida de peso a través de la reducción del apetito, del porcentaje de grasa corporal, de los niveles de triglicéridos, colesterol y glucosa, así como del proceso de lipogénesis, mientras que en otros procesos no observaron efectos. Dentro de sus resultados encontraron estudios positivos sobre la efectividad de *Garcinia cambogia* en el proceso de pérdida de peso. Sin embargo, la dosis ideal aún no ha sido bien establecida. Finalmente, recomiendan realizar más estudios para confirmar la eficacia de esta fitoterapia en el proceso de pérdida de peso¹². Debido a la relación de esta planta con la pérdida de peso, este trabajo también se considera importante para la presente investigación.

Adicionalmente, Sripradha et al.²⁵, realizan un estudio titulado “Eficacia de la *Garcinia cambogia* sobre el peso corporal, la inflamación y la tolerancia a la glucosa en ratas wistar macho alimentadas con alto contenido de grasas”. En este análisis dos grupos fueron alimentados con dieta estándar para roedores y otros dos grupos con dieta rica en grasas al 30%. Un grupo de cada uno de los dos conjuntos recibió 400 mg/kg de peso corporal/día durante diez semanas de extracto etanólico crudo de *Garcinia cambogia*. Se analizó peso corporal, prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal, leptina, factor de necrosis tumoral (TNF- α) y función renal. Se concluyó que la suplementación junto con una dieta alta en grasas disminuyó de forma significativa el aumento de peso corporal, la intolerancia a la glucosa, la leptina plasmática y el nivel de TNF- α . Esta investigación permitió demostrar que *Garcinia cambogia* es eficaz en evitar el aumento de peso a pesar de existir una dieta rica en grasa.

Por otra parte, Huang et al.²⁶, a través de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y cruzado controlado con placebo, llamado “Efectos del extracto de té verde en mujeres con sobrepeso y obesas con altos niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C)”, tiene por objetivo examinar los efectos del suplemento de extracto de té verde (GTE) en mujeres con sobrepeso y obesas con altos niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Incluyeron en el análisis 73 sujetos con edades entre 18 y 65 años, con índice de masa corporal (IMC) ≥ 27 kg/m² y LDL-C ≥ 130 mg/dl. El Grupo A recibió un tratamiento complementario con té verde durante las primeras 6 semanas, mientras que el Grupo B recibió un placebo diariamente. Después de 6 semanas de tratamiento y 14 días de período de lavado, el Grupo A cambió a placebo y el Grupo B cambió a tratamiento a té verde durante 6 semanas.

El estudio evaluó como resultado la reducción del nivel de c-LDL entre tratamientos. Además, se realizaron medidas antropométricas, lipoproteínas plasmáticas y péptidos hormonales de ambos grupos al inicio de las semanas 6, 8 y 14 después del tratamiento. Como parte de las conclusiones, se describió que el extracto de té verde aumentó de forma efectiva la leptina y redujo el c-LDL en mujeres con sobrepeso y obesidad después de 6 semanas de tratamiento, aunque no hubo cambios significativos en otros marcadores bioquímicos relacionados con el sobrepeso²⁶. De esta manera, se evidencia la correlación

con la investigación en curso debido a la disminución del c-LDL en mujeres con sobrepeso y obesas.

De igual manera, Vázquez et al.²⁷, llevaron a cabo una revisión sistemática donde exploran las investigaciones que se han realizado con té verde y su contenido de galato de epigallocatequina (EGCG), evaluando su efecto sobre la grasa y el peso corporal en humanos. Concluyen que hay diversidad en los estudios; no obstante, el consumo diario de té verde con dosis de EGCG de 100 a 460 mg por 12 semanas o más ha mostrado gran efectividad sobre la disminución de masa grasa y peso corporal. También plantean que una dosis de cafeína entre 80 y 300 mg/día puede ser un factor de relevancia en la pérdida de peso, siempre y cuando los participantes no tuviesen previo a la intervención una ingesta superior a 300 mg/día. A partir de lo anterior, se relaciona lo expuesto por estos autores con la presente investigación pues demuestra el posible beneficio del té verde con la pérdida de peso.

1.4.2 Antecedentes Nacionales

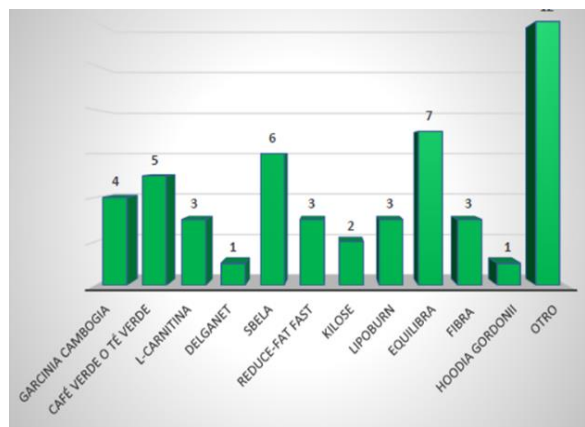
Venegas Cerdas⁷, en su tesis “Estudio de las características de los principios activos encontrados en los productos naturales comercializados para el tratamiento de la obesidad en las macrobióticas del distrito central del cantón de Desamparados”, realiza una exploración de los principales productos disponibles en macrobióticas con el propósito de evaluar su uso popular para la reducción de peso. La autora encontró numerosos suplementos a base de *Garcinia cambogia* y *Camellia sinensis*. Además, destacó hallazgos importantes como un mal etiquetado en muchos de los productos comercializados, así como ausencia de registro sanitario en varios de estos, demostrando el incumplimiento de los reglamentos del RTCA y, por ende, una falta importante de aseguramiento de su calidad. Así, este estudio evidencia la necesidad de más análisis donde se examinen las verdaderas propiedades e indicaciones de estas dos plantas, y con ello contribuir en la disminución de la desinformación sobre productos naturales.

Por otro lado, Brenes Molina⁸, en su tesis “Estudio de utilización de productos naturales usados en el tratamiento de la obesidad y sobrepeso de personas adultas por parte de farmacéuticos y dependientes de macrobióticas, en diferentes distritos de la provincia de San José en el período comprendido entre septiembre y octubre de 2015”, tuvo como

objetivo evaluar la utilización y recomendación dada al paciente acerca del uso de numerosos productos naturales en el sobrepeso, esto a través de visitas a 60 farmacias y 18 macrobióticas en donde obtuvo la información a través de encuestas.

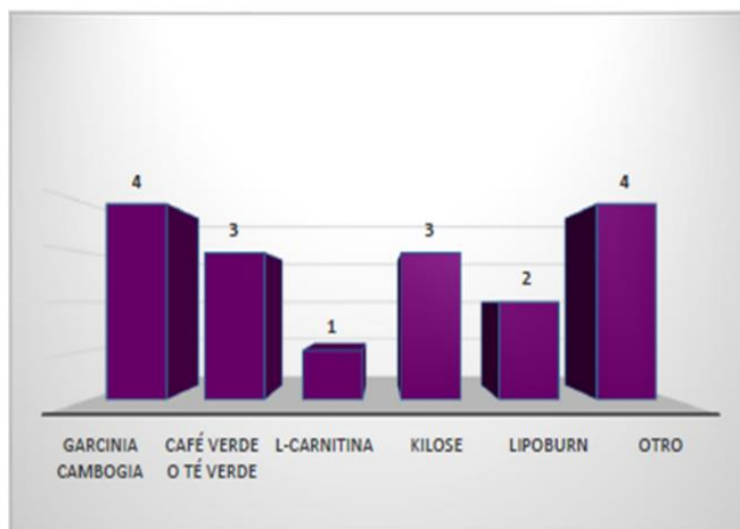
La autora destacó que el té verde y *Garcinia cambogia* se encuentran dentro de los productos naturales más recomendados por dependientes de macrobióticas. Por otra parte, menciona que los regentes escogen once diferentes productos; los más recomendados son Equilibra y Sbela; además, dentro de estas once opciones menciona *Garcinia cambogia*, café o té verde, Chitosán, L-carnitina, Delganet, Reduce fat fast, Kilose, Lipoburn y fibra, entre otros, muchos de estos reconocidos por su efecto capaz de acelerar el metabolismo y reducir el apetito. Además, la autora hace alusión a que muchas veces hay gran desconocimiento acerca de cómo recomendarlos o la dosis a utilizar, en otros casos los profesionales en farmacia no consideran que los productos naturales tengan un efecto comprobado y prefieren no recomendarlos⁸. Esta tesis constituye un gran aporte para la presente investigación, ya que proporcionó una base para seleccionar los productos que se analizan en esta revisión y, además, evidencia desconocimiento, falta de información y actualización por parte del profesional en la utilización de productos naturales.

Gráfico 1. Producto natural utilizado para perder peso más recomendado en obesidad por parte de los regentes de farmacias ubicadas en distintos distritos del cantón de San José y Curridabat



Fuente: Gráfico obtenido de referencia⁸.

Gráfico 2 . Producto natural utilizado para perder peso más recomendado por parte de los dependientes de macrobióticas de San José y Curridabat



Fuente: Gráfico obtenido de referencia⁸.

Alvarado Aguilar²⁸, en su tesis “Análisis de la eficacia y seguridad del uso de la l-carnitina, *Garcinia cambogia* y la combinación de ambos como tratamiento de la obesidad”, a través de una revisión bibliográfica de datos científicos disponibles del 2008 al 2018, concluye que hay controversias sobre la efectividad de estos productos, ya que existen estudios que señalan un beneficio, mientras que en otros se afirma que no se observan cambios significativos al consumirlos y recomienda la realización de más estudios acerca de estas plantas con evidencia científica actualizada.

Adicionalmente, Álvarez et al.²⁹, en su estudio “Evaluación de la autenticidad del té verde de diferentes marcas comerciales que se expende en San José, Costa Rica”, tuvieron como objetivo corroborar la autenticidad y calidad de 45 muestras de té verde comercializadas en el área metropolitana de San José. Se prepararon extractos de diferentes marcas comerciales a base de hojas frescas de *Camellia sinensis* utilizando etanol, con una concentración final de 1mg/ml de extracto. A partir de estas soluciones determinaron el perfil de polifenoles, flavonoides, aminoácidos y alcaloides por cromatografía en capa fina de alto desempeño.

Los autores concluyeron que el té verde presentó una composición adecuada y sin adulteraciones. Además, en cuanto a la evaluación de los perfiles de sus componentes observaron consistencia en los lotes y estabilidad en los constituyentes de la materia prima que aseguraron su calidad. El trabajo demuestra que las marcas de té verde expendidas en Costa Rica y evaluadas son auténticas, tienen una buena calidad y los constituyentes de la materia prima utilizada son estables, por lo que la población consumidora recibe los beneficios asociados a este tipo de producto. Por esta razón, el estudio demuestra que el contenido de los productos macrobióticos analizados es veraz y sin adulteraciones, por lo tanto, esto no representa un problema para la población, pero la desinformación con la dosis y el uso sí lo es. La presente investigación busca dar respuesta a los niveles tóxicos de *Camellia sinensis*.

Desde otro punto de vista, Benavides Angulo³⁰, en su tesis “Intervenciones no farmacológicas exitosas para el manejo de la obesidad en adolescentes de 10 a 19 años, en América durante el período 2010 al 2020”, se planteó objetivo de analizar las terapias no farmacológicas en el manejo de la obesidad en adolescentes de 10 a 19 años, en el continente americano durante el período 2010 al 2020. La metodología fue de tipo no experimental, mediante una revisión bibliográfica de la literatura científica relacionada con el tema.

Como parte de los resultados, se demostró la efectividad de intervenciones no farmacológicas en la pérdida de peso y disminución del IMC en adolescentes, dentro de estas destacó: actividad física, ejercicio físico, estilos de vida saludables, intervenciones de terapia cognitiva conductual y la entrevista motivacional. Dentro de las terapias no recomendadas esta autora menciona suplementos dietéticos como el Té verde, Chitosan, Efedra, *Garcinia cambogia*, entre otros, en este sentido indica que no hay evidencia suficiente que respalde su eficacia y seguridad pudiendo algunos de los anteriores estar relacionados con daño hepático. La correlación con la presente investigación es el análisis de evidencia científica acerca de algunas de estas plantas en cuanto a su acción contra la obesidad; sin embargo, en este caso enfocados en personas adultas.

Así mismo, Murillo Portilla³¹, en su tesis “Elaboración de una propuesta de protocolo para la prescripción de medicamentos anorexígenos, basada en encuestas a médicos

generales en el área de Alajuela en los meses de junio y julio del 2006”, desarrolló un protocolo para la prescripción de medicamentos anorexígenos a través de revisión bibliográfica y encuestas dirigidas a médicos generales de Alajuela. En esta investigación la autora describió los efectos de las plantas *Garcinia cambogia* y *Camellia sinensis*, concluyendo que el té verde muestra mayor evidencia como coadyuvante en la pérdida de peso en comparación con *Garcinia cambogia*, esto evidencia la relación con el presente estudio.

Finalmente, a partir de una revisión bibliográfica exhaustiva, no se encontraron antecedentes de investigaciones previas hechas en Costa Rica acerca de *Ilex paraguarienses*, lo cual podría aportar relevancia a la presente investigación.

CAPÍTULO II- MARCO REFERENCIAL

2.1 Contexto en el que se desarrolla la revisión de literatura

En la actualidad, desde tempranas edades, los niños están expuestos a entornos obesogénicos, estos incluyen alimentos ricos en calorías y escaso valor nutricional, disminución de la actividad física e incremento de actividades sedentarias frente a una pantalla, todos factores que juegan un papel desfavorable. La obesidad infantil es un factor predictivo e indicador de los problemas de salud que a futuro podría tener el adulto. En el 2016, se estimó 41 millones de infantes menores de cinco años con sobrepeso u obesidad, y 124 millones de niños, niñas y adolescentes con obesidad; esta última cifra se ha multiplicado en los últimos años³².

En Costa Rica, a través del *Censo Escolar Peso/Talla* hecho en 2016, cuya población fue de 347.379 estudiantes de escuelas públicas y privadas del país, se determinó una prevalencia a Nivel Nacional de sobrepeso del 20% y de obesidad de 14%, es decir de 34% de población escolar con exceso de peso, lo que representa un grave problema de salud pública desde tempranas edades. En este sentido, aportes del Ministerio de Salud como el *Plan para el Abordaje Integral del Sobrepeso y Obesidad en la Niñez y Adolescencia*, tienen como objetivo la reducción del sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes, mediante acciones en cuatro ámbitos principales: intervenciones en los ambientes obesogénicos (promoción de salud, prevención, tratamiento y control del sobrepeso y obesidad en la comunidad, centros educativos y servicios de salud); normalización y control; vigilancia, investigación y desarrollo tecnológico; fortalecimiento de los mecanismos de acción multisectorial. A nivel mundial la hipertensión es el principal factor de riesgo metabólico, ya que está asociado a más muertes, seguido por el sobrepeso u obesidad y después la diabetes. En 2016, había 1.900 millones de adultos con sobrepeso y más de 650 millones con obesidad, actualmente no menos de 2,8 millones de personas mueren anualmente a causa de estos factores³³.

Costa Rica no escapa de esta realidad, ya que en 2017 la obesidad ocupó el segundo lugar en los factores de riesgo generales y representó el 54% del total de factores de riesgo que contribuyen a la muerte y las discapacidades del país, lo que implica altos costos de atención. De hecho, el país ocupa la sexta posición en Latinoamérica con el mayor porcentaje de adultos obesos, y el sobrepeso y la obesidad han alcanzado más del 60% de la

población adulta y un tercio de los niños mayores de seis años ya sufre este mal. Solo durante el 2021, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) atendió a 297.552 pacientes con complicaciones de salud derivadas directamente de la obesidad, una enfermedad crónica que a su vez constituye un factor de riesgo de otras, como males cardiovasculares³⁴.

El Ministerio de Salud³⁵, como parte de las estrategias en salud creó la Estrategia Nacional de Abordaje Integral de las Enfermedades No Transmisibles y Obesidad (ENTO) 2022-2030, la cual busca promover el bienestar y mejorar la calidad de vida de las personas a partir de la promoción de la salud y prevención de factores de riesgo y obesidad. Las ENTO son la primera causa de mortalidad en el país y se traducen en un alto costo para las personas que las padecen y para el sistema de salud. Dentro de estas se incluyen las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, respiratoria crónica, renal crónica, cáncer, hipertensión arterial, diabetes y obesidad. Se estima que tanto el sobrepeso como la obesidad son detonantes del 44% de la carga de diabetes, del 23% de la carga de cardiopatías isquémicas y entre el 7 y el 41% de la carga de múltiples cánceres.

Tabla 2. Prevalencia de sobrepeso y obesidad 2014-2018

Grupo de edad	Sobrepeso (%)	Obesidad (%)	Fuente
0 a 5 años	7,4	2,3	Encuesta de mujeres, niñez y adolescencia del 2018, Ministerio de Salud. UNICEF. INEC
6 a 12 años	20	14	Censo Escolar Peso/Talla 2016. Ministerio de Salud. MEP
13 a 18 años	21,1	9,8	Encuesta Colegial de Vigilancia Nutricional y Actividad Física 2018. Ministerio de Salud. MEP.

			Encuesta de Factores de
19 a 60 años	36,8	29,4	Riesgo Cardiovasculares, 2014.
			CCSS

Elaboración con base a la referencia³⁴.

2.1.1 Epidemia de enfermedades asociadas al sobrepeso

La prevención de la obesidad es de vital importancia. ya que a su vez puede evitar el desarrollo de diabetes, Según datos clínicos y epidemiológicos, existe una asociación entre obesidad y diabetes mellitus tipo II e intolerancia a la glucosa, en la cual, la obesidad en un nivel moderado eleva hasta 10 veces el riesgo de diabetes y este riesgo aumenta a medida que aumenta el grado de obesidad. Además, la preferencia por una acumulación en la zona toracoabdominal del cuerpo se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y metabólica. La obesidad la cual es prevenible y modificable es el factor principal en la patogenia de la diabetes mellitus tipo II, por lo tanto, la reducción de peso en un paciente diabético y obeso, mejora de forma significativa su condición metabólica, facilitando el control de la glicemia y de la dislipidemia al reducir la resistencia a la insulina³⁶.

De igual forma, un paciente obeso tiene gran predisposición a parecer de dislipidemias con frecuencia, una hipertrigliceridemia, con el consiguiente riesgo de aterosclerosis. La elevación de LDL no es tan común en pacientes obesos, pero puede observarse, por ejemplo, en casos de dislipidemia genética hipercolesterolemia familiar o secundaria a hipotiroidismo o a una dieta alta en grasas saturadas y colesterol. La pérdida de peso en estos pacientes se relaciona con una mejora en la dislipidemia, disminución de los triglicéridos y aumento del HDL³⁶.

Se estima que la obesidad podría estar involucrada hasta en un 20% en el desarrollo de neoplasias malignas, lo cual podría variar según sexo, etnia y región geográfica. El IMC es un importante factor predictivo del riesgo de cáncer, pero de forma más relevante el índice cintura / cadera, la medida de la circunferencia abdominal y la medida de la grasa visceral podrían indicar un riesgo de malignidad e índice de mortalidad. Adultos que en la infancia presentaron sobrepeso u obesidad tienen hasta un 9% más de probabilidad de desarrollar un cáncer relacionado al exceso de peso. Las consecuencias de un IMC elevado durante etapas

tempranas como la adolescencia, podrían ser un riesgo aumentado de mortalidad por cáncer de colon en la edad adulta³⁷.

Por otro lado, personas que en la edad adulta aumentan más de 20 kg de peso corporal presentan hasta un 60% más de probabilidad de desarrollar cáncer colorrectal (CCR) y de endometrio. Las mujeres obesas premenopáusicas tienen mayor riesgo de CCR y melanoma maligno. Además, estudios hechos en mujeres mayores de 50 años indican que aproximadamente la mitad de las neoplasias malignas en mujeres postmenopáusicas son atribuibles a la obesidad. Esta población presenta mayor riesgo de cáncer de mama y endometrio. En el caso de los hombres se menciona una mayor asociación entre el IMC y el CCR, a diferencia del sexo femenino en donde existe mayor relación con el cáncer renal, hepático y biliar. Lesiones premalignas de cáncer de esófago como lo son el esófago de Barrett y la esofagitis por reflujo se observan en un mayor grado en pacientes obesos³⁷.

2.1.2 Contexto sociocultural de la imagen corporal

En el pasado, la obesidad se asociaba con salud, belleza, honor y riqueza, se pensaba que mejoraba la resistencia en caso de enfermedad o períodos de escasez y hambruna. A inicios del siglo XX estas percepciones comienzan a cambiar a raíz del establecimiento de estándares de peso y salud por parte de médicos y compañías de seguros de la época. Recientemente, se han dado cambios tendientes a preferir la delgadez sobre la robustez, que incluso han llevado a estereotipar negativamente la obesidad, llegando a estigmatizar y discriminar a quienes la sufren, en aspectos como empleo, educación, salud y relaciones interpersonales. Hoy en día la sociedad genera estándares ideales que conducen a la admiración de cuerpos delgados y esbeltos, generando modelos muchas veces impuestos a seguir³⁸.

2.1.3 Medicina tradicional y complementaria en el mundo

La medicina tradicional y complementaria (MTC) se utiliza de forma considerable en muchas partes del mundo. Al respecto, la OMS declaró que el uso de la medicina tradicional con calidad, seguridad y eficacia comprobadas puede ser de gran beneficio y además contribuir a hacer más accesible la atención de la salud. Millones de personas usan productos a base de hierbas al ser culturalmente aceptados y para cientos de personas estos representan una de las principales fuentes de atención sanitaria y en muchos casos la única.

La factibilidad de muchos de estos productos, a diferencia de los altos costos de la atención en salud, los ha hecho figurar como una alternativa para confrontar el aumento de las enfermedades no transmisibles crónicas. En la región de África, dado que la medicina tradicional se ha transmitido de generación en generación, muchos países han reforzado programas de capacitación, con el objetivo de no perder de vista los conocimientos en medicina tradicional. Además, en algunos países la medicina tradicional es parte de los planes de estudios de carreras como medicina y farmacia³⁹.

Diferentes formas de curación tradicionales e indígenas existentes en muchos países están fuertemente arraigadas según su cultura; por ejemplo, ayurveda, medicina tradicional china y unani. De igual modo, se utilizan ampliamente formas de medicina complementaria como medicina antroposófica, quiropráctica, homeopatía, naturopatía y osteopatía. Más de cien millones de europeos utilizan hoy en día la MTC o una gran parte de ellos prefiere atención sanitaria que incluya la MTC, sin embargo, hay más demanda en África, Asia, Australia y América del Norte³⁹.

El uso de las plantas o hierbas medicinales (fitoterapia), forma una parte muy importante dentro de la medicina alternativa y complementaria, pero muchas veces supone un ámbito no controlado de la farmacoterapia, mostrando también efectos terapéuticos y por lo tanto su uso debe ser controlado para evitar toxicidad e interacciones con otros principios activos bajo una percepción errónea de inocuidad. Se deben reconocer tanto los beneficios como el riesgo, ya que en extractos de plantas crudas pueden coexistir mezclas complejas de componentes químicos orgánicos con actividad biológica tales como: ácidos grasos, esteroides, alcaloides, flavonoides, glicósidos, saponinas, taninos, terpenos y muchos otros⁴⁰.

Durante el procesamiento de las plantas a través de técnicas como el calentamiento pueden darse alteraciones de la actividad farmacológica o cambios en la concentración de los constituyentes por factores ambientales, como características del suelo, humedad, temperatura ambiente, altitud, así como esta concentración podría variar dependiendo de la parte del vegetal utilizado, por ejemplo, hojas, tallos, flores, etc. A su vez, las plantas medicinales a través de múltiples mecanismos pueden tener interacciones con fármacos

afectando procesos farmacocinéticos como absorción, distribución, metabolismo y excreción o farmacodinámicos si afectan al sitio de acción o su acción farmacológica⁴⁰.

Los fármacos extraídos de plantas se purifican y se someten a estudios exhaustivos y a ensayos clínicos para evaluar la efectividad y seguridad, antes de su comercialización. Esos estudios hacen la gran diferencia con los productos herbarios de la medicina popular, pues en esta se emplea extractos crudos, por lo tanto, pueden estar contaminados con otras sustancias químicas, algunas bioactivas, que causarían efectos perjudiciales o antagonizarían medicamentos, lo cual se desconoce ante la falta de análisis científicos y de certificados de calidad⁴¹.

2.1.4 Productos naturales para el desarrollo de nuevos fármacos

En las últimas décadas han surgido nuevas estrategias de descubrimiento de fármacos que han permitido identificar productos naturales innovadores y activos en dianas terapéuticas de interés. La Química Combinatoria, pruebas biológicas de alto rendimiento y técnicas computacionales, han hecho un gran aporte en la optimización de quimiotecas de derivados de productos naturales, así como en el análisis del potencial farmacológico y toxicidad de estos. El aislamiento de moléculas con actividad biológica de los productos naturales juega un papel de suma importancia en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos, ya que se estima que más de la mitad de los fármacos en uso clínico son derivados de productos encontrados en la naturaleza. Entre 1981 y 2014, fueron aprobadas 1328 entidades químicas de origen natural, destacan entre ellas los fármacos antibacterianos, antitumorales y antivirales⁴².

Estos metabolitos son capaces de realizar múltiples procesos biológicos como la regulación de mecanismos endógenos de defensa e interacción con otros organismos, lo cual aporta relevancia en su uso en el combate del dolor y la inflamación, trastornos de la coagulación, trastornos metabólicos, enfermedades infecciosas y cáncer. Se consideran estructuras privilegiadas dada su diversidad, complejidad estructural y quiralidad, con la habilidad para actuar de forma efectiva sobre dominios de proteínas. A finales de 2019, ha surgido un mayor interés por la elaboración de fármacos a base de productos naturales cuyo costo-beneficio ha resultado favorable frente a una estimación de solo un 28% de productos obtenidos por síntesis química⁴².

Muchos medicamentos a base de productos naturales se encuentran dentro de los más prescritos en los Estados Unidos, productos como las estatinas, atorvastatina y simvastatina son derivados de la mevastatina, que se obtuvo del hongo *Penicillium citrinum*, fármacos opioides como la hidrocodona. Además, numerosas moléculas antitumorales como el paclitaxel, obtenido del tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia Nutt*), o su análogo docetaxel, también inhibidores de topoisomerasas derivados del alcaloide camptotecina, obtenido de la corteza de *Camptotheca acuminata* como irinotecan y topotecan o alcaloides obtenidos de *Catharanthus roseus*, como vincristina y vinblastina⁴².

2.1.5 Suplementos dietéticos

En Estados Unidos, más del 50% de los adultos consumen suplementos dietéticos, ya sea por su cuenta o bien, bajo la recomendación de su profesional de la salud. Dentro de estos se encuentran productos botánicos, vitaminas, minerales, aminoácidos y enzimas que, según la FDA, no están destinados a tratar o prevenir enfermedades. Estos productos pueden ayudar a cumplir con los requerimientos diarios de nutrientes esenciales, pero no se debe desestimar que podrían conllevar a riesgos para la salud e interactuar con los medicamentos⁴³.

La Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FD&C) fue modificada en 1994 por la Ley de Salud y Educación sobre Suplementos Dietéticos (DSHEA) y se establecieron pautas como:

- La FDA no puede aprobar la seguridad y eficacia de los suplementos dietéticos, ni su etiquetado, antes de que estos se vendan al público.
- Las empresas de suplementos dietéticos deben garantizar que sus productos cumplan las normas de seguridad.
- La etiqueta debe indicar que se trata de un "suplemento dietético", sus ingredientes e información nutricional como el tamaño de la porción, el número de porciones por envase y la cantidad de cada porción.
- Aunque un producto esté identificado como suplemento dietético, si el mismo está destinado a tratar, prevenir, curar o aliviar los síntomas de una

enfermedad es un medicamento y está sujeto a todos los requisitos que se aplican a estos.

La FDA realiza un papel clave en la regulación de los suplementos que inicia después de que el producto entra al mercado, a través de la inspección periódica de los requisitos de fabricación y etiquetado, supervisa informes de eventos adversos presentados por las empresas de suplementos dietéticos, además si se detectan productos no seguros, la FDA puede tomar medidas para retirar un producto peligroso del mercado⁴⁴.

De acuerdo con la DSHEA, para vender los suplementos no se requieren estudios previos que avalen su eficacia y seguridad para su uso en humanos. Si el fabricante indica que el suplemento es eficaz para tratar un problema de salud, dicho mensaje debe aclararse a través de frases como: “Esta declaración no ha sido evaluada por la FDA, o este producto no es para diagnosticar, tratar, curar o prevenir enfermedades”. Si la FDA descubre que un suplemento después de estar en el mercado no es seguro, podrá tomar medidas contra el fabricante³⁸.

2.1.6 Macrobióticas y regulación de productos naturales en Costa Rica.

Las macrobióticas son establecimientos que venden suplementos para la dieta, cosméticos y productos naturales que coadyuvan en la salud de las personas; en muchos casos y sobre todo en productos que son promocionados como verdaderos medicamentos, sin respaldo alguno sobre su seguridad y eficacia y sin que realmente posean efectos terapéuticos. En cuanto a su regulación en Costa Rica; las macrobióticas no poseen una regulación específica que las defina como tales⁴⁵.

Hay gran preocupación sobre estos establecimientos desde el punto de vista legal y sanitario. En ellos se promociona toda suerte de productos a los que suelen atribuírseles propiedades terapéuticas, sin soporte científico de su seguridad y eficacia, promocionados como medicamentos, sobre todo bajo la premisa de que lo natural es inocuo, no obstante, muchas veces la fabricación de estos productos naturales no es óptima y obvia las buenas prácticas de manufactura⁴⁵.

Por lo anterior, todo producto natural, que tenga un objetivo terapéutico debe ser recomendado por un profesional en salud, estar respaldado científicamente o avalado por expertos en cuanto a calidad, seguridad y, eficacia. En el ordenamiento jurídico sanitario

costarricense, todo lo relacionado con la verificación de calidad y requisitos de etiquetado con los que deben de cumplir los laboratorios fabricantes de este tipo de productos, está regido por el Decreto Ejecutivo n.º 37851 del 27/05/2013 Publica Resolución N° 303-2013 (COMIECO-EX) de 15 de mayo del 2013 y su anexo "Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.64:11 Productos Farmacéuticos Productos Naturales Medicinales para Uso Humano, Requisitos de Registro Sanitario"⁴⁵.

2.2 Marco teórico de referencia

2.2.1 Lípidos

Los lípidos, junto con las proteínas y los carbohidratos, son macronutrientes necesarios en la nutrición humana. Son moléculas orgánicas con limitada solubilidad en sustancias polares y de elevado peso molecular. Los ácidos grasos, los terpenos, los esteroides, las prostaglandinas y los carotenos son todos lípidos, pero son muy diferentes uno de otro tanto en su estructura como en su función, sin embargo, todos tienen cadenas hidrocarbonadas. Comparten un mismo origen biosintético: todos se derivan de la glucosa⁴⁶.

Las funciones biológicas de los lípidos son muy diversas, además de ser fundamentales en la formación de estructuras celulares, los lípidos son las moléculas de almacenamiento energético. Asimismo, proveen de ácidos grasos esenciales necesarios para la síntesis de los eicosanoides y de otros derivados bioactivos que juegan papeles cruciales como cofactores enzimáticos, agentes emulsionantes, hormonas y mensajeros intracelulares⁴⁶.

Desde el punto de vista cuantitativo, los triacilgliceroles (TAG) son los constituyentes mayoritarios (93-95% del total). Un triacilglicerol es el producto de la esterificación del polialcohol glicerol con tres ácidos grasos, los que pueden ser iguales o diferentes en sus características moleculares ya sea tamaño de cadena, grado de insaturación e isomería, entre otras⁴⁷.

En el cuerpo humano, las células pueden obtener ácidos grasos combustibles a partir de tres fuentes: grasas consumidas en la dieta, grasas acumuladas en la célula y grasas sintetizadas en el hígado y que se exportan a otro órgano. El tejido adiposo puede proveer

los TAG almacenados en pequeñas gotas lipídicas, para cubrir más de la mitad de las necesidades energéticas de algunos órganos, tales como el hígado, corazón y músculo esquelético. Las gotas de lípidos son de estructura esférica compuesta de un núcleo de lípidos neutros recubierta por una monocapa de fosfolípidos, dentro de la cual están embebidas proteínas específicas⁴⁶⁻⁴⁷.

2.2.2 Lipogénesis de novo

La lipogénesis *de novo* es una vía metabólica compleja y enormemente regulada, que convierte los carbohidratos de la dieta en ácidos grasos, que una vez esterificados se almacenan en el tejido adiposo como triacilglicéridos (TAG). Este complejo implica la degradación de los carbohidratos (glucosa) mediante la glucólisis anaerobia en el citoplasma y el ciclo tricarboxílico en el interior de la mitocondria, con producción de energía. La mitocondria proporciona los sustratos necesarios, productos de la degradación de la glucosa (acetil CoA y ATP), para la síntesis *de novo* de las cadenas de ácidos grasos, que una vez esterificados con glicerol y en forma de TAG se almacenan en el tejido adiposo como reservorio energético⁴⁸.

El sistema enzimático para la biosíntesis de ácidos grasos se encuentra ubicado en el citoplasma y, aunque presente en muchos tejidos, se encuentra principalmente operativo en hígado, y en menor grado, en tejido adiposo y glándula mamaria lactante. Los dos sistemas enzimáticos implicados en la lipogénesis *de novo*, son el acetilCoA carboxilasa y el ácido graso sintetasa⁴⁹.

Al respecto de estos sistemas, el ya mencionado acetilCoA carboxilasa, es la vía que convierte el acetil CoA en malonil CoA, requiriendo para ello NADPH, ATP, ion manganeso, biotina, ácido pantoténico y HCO₃, como cofactores. En el caso del ácido graso sintetasa, este es un complejo multienzimático de una sola cadena polipeptídica con siete actividades enzimáticas separadas, que cataliza la síntesis de palmitato a partir de una molécula de acetil-CoA y siete de malonil-CoA⁴⁸.

A continuación, se enumeran las reacciones enzimáticas encargadas de la lipogénesis (ver figura 1):

1. La ruta glucolítica en el citosol de las células es responsable de procesar la glucosa que ingresa desde el torrente sanguíneo para producir piruvato, que es convertido en acetil-CoA, capaz de ingresar al ciclo de Krebs en la mitocondria, donde se produce citrato.

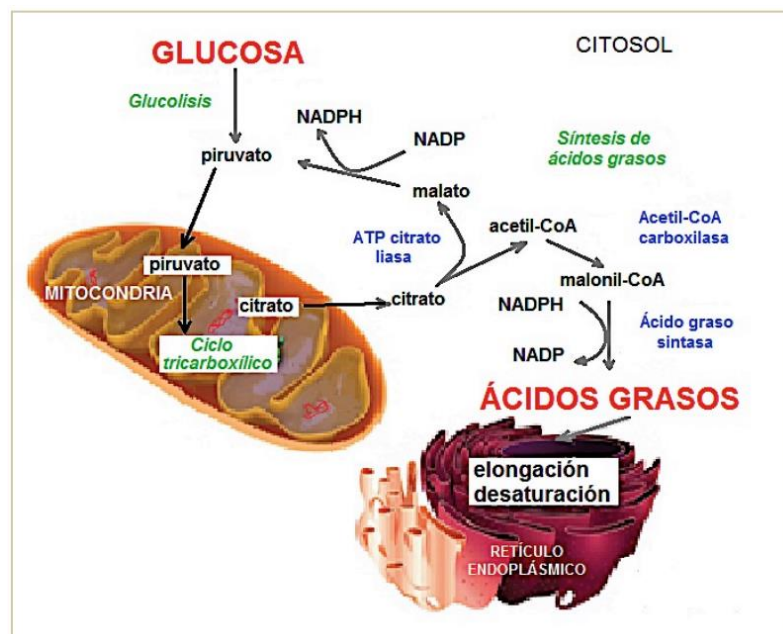
2. El primer paso de la ruta lipogénica consiste en la conversión del citrato que abandona la mitocondria en acetil-CoA por la acción de una enzima conocida como ATP-citrato liasa (ACLY).

3. El acetil-CoA resultante es carboxilado para formar malonil-CoA, reacción catalizada por una acetil-CoA carboxilasa (ACACA).

4. La tercera reacción impone el paso limitante de toda la ruta, es decir, la reacción más lenta, consiste en la conversión del malonil-CoA a palmitato por una enzima de ácido graso sintasa (FAS).

5. Otras reacciones aguas abajo ayudan a convertir el palmitato en otros ácidos grasos más complejos, no obstante, el palmitato es el producto principal de la lipogénesis *de novo*⁴⁷⁻⁴⁹.

Figura 2. Reacciones enzimáticas involucradas en la lipogénesis de novo a partir de la glucosa.



Fuente: Imagen tomada de la referencia⁴⁸.

Los productos de estas reacciones son secretados por el hígado en forma de partículas de VLDL (very low density lipoproteins), directamente a la sangre desde donde funcionan a modo de transportadores para enviar estos lípidos endógenos a los tejidos periféricos. Tanto las partículas VLDL, como los triglicéridos, pueden ser hidrolizados en los capilares de los tejidos extra-hepáticos, principalmente en los tejidos musculares y adiposos para la liberación o el almacenamiento de energía⁴⁸.

2.2.3 Lipólisis

La lipólisis es también un proceso metabólico llevado a cabo por los adipocitos durante los períodos de carencia de nutrientes, estrés, frío y/o ejercicio, en el cual los tres ácidos grasos esterificados al esqueleto de glicerol son hidrolizados del triacilglicerol y liberados de la célula. Este proceso se inicia por medio de la acción de hormonas que desencadenan una cascada de señalización, activando un triacilglicerol lipasa sensible a hormonas que moviliza las grasas neutras de la reserva. Los ácidos grasos libres (ácidos grasos no esterificados, con un grupo carboxilo libre) circulan por la sangre unidos de una forma no covalente a una proteína portadora, la albúmina sérica⁴⁷.

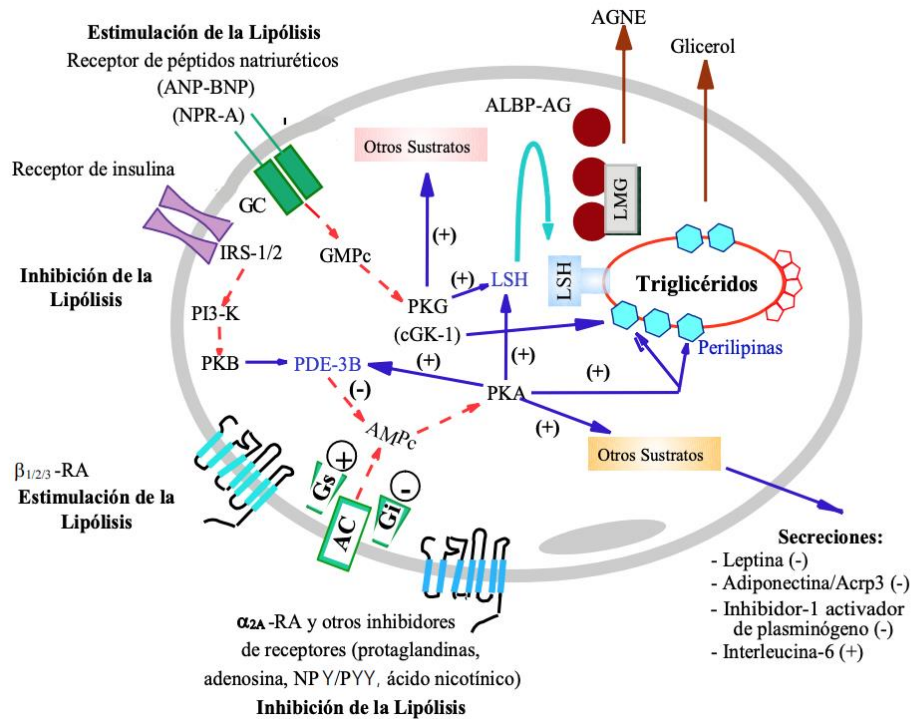
Los ácidos grasos no esterificados (AGNE) en plasma, junto con el glicerol, son productos de la hidrólisis de TAG y la fuente de energía más importante para un gran número de órganos. Los AGNE son metabolizados mediante la β -oxidación y la cetogénesis, mientras que el glicerol es canalizado a la vía gluconeogénica hepática⁵⁰.

En este proceso es muy importante la acción de la lipasa hormono sensible (LSH), ya que es la encargada de iniciar el proceso lipolítico. La actividad de esta enzima es regulada, fundamentalmente, por las catecolaminas por intermedio de los receptores adrenérgicos. La norepinefrina y la epinefrina son las sustancias responsables de la estimulación del metabolismo de grasas, tal como se muestra en la figura 2.⁵¹

Los eventos metabólicos están conectados, principalmente, con el incremento en los niveles de AMPc (nucleótido cíclico 3'- 5' monofosfato de adenosina), activación de la proteína cinasa A (PKA) y la fosforilación activa tanto de la LSH como de la perilipina A; la LSH corresponde a la de mayor influencia en la regulación de la lipólisis estimulada por receptores adrenérgicos; a su vez esta última, puede ser activada por la hormona de crecimiento, el glucagón, la ACTH y los corticosteroides⁵⁰⁻⁵¹.

Por otro lado, la insulina actúa como inhibidor fisiológico de la lipólisis inducida por catecolaminas, y por consiguiente la disminución de la actividad de la LSH, llevando al decremento de la hidrólisis de los TAG almacenados⁵¹. Esta cascada de señalización se ilustra de una mejor manera en la figura 2.

Figura 3. Control de la lipólisis en el adipocito humano.



Fuente: Imagen tomada de la referencia⁵⁰.

2.2.4 Tejido adiposo

El tejido adiposo se compone de adipocitos y estroma (tejido conectivo reticular que confiere soporte a los adipocitos y a la vascularización e inervación), junto a numerosas células (macrófagos, células T, fibroblastos, preadipocitos, células mesequimales, pericitos, etc.) que conforman el microambiente celular, siendo el adipocito la principal célula de este tejido y está especializada en almacenar el exceso de energía en forma de triglicéridos en sus cuerpos lipídicos y liberarlos en situaciones de necesidad energética⁵².

Adicionalmente, es considerado como un anexo útil para brindar protección, calor y energía, ha sobrepasado estas no menos importantes actividades y conforme avanza su estudio se ha posicionado como un órgano con funciones neuroinmuno-endocrinas, ya que

a través de la producción de moléculas como hormonas, por ejemplo: la resistina, el factor de necrosis tumoral (TNF- α), citocinas (IL1, IL6), angiotensinógeno y factores del complemento relacionados con la respuesta inmunitaria como el factor D (adipsina), y productos protrombóticos (inhibidor del activador del plasminógeno o PAI-1), antimicrobianos y adipocinas; participa en la función de diversas células y órganos, lo que le permite intervenir en la defensa y la homeostasis del organismo.⁵²⁻⁵³.

Cabe resaltar que las adipocinas más estudiadas corresponden a la leptina y la adiponectina. La primera es también conocida como la hormona de la saciedad; es sintetizada, entre otras células, por las del tejido adiposo, hueso, músculo, macrófagos, neuronas y Th1. Participa en la termogénesis y en la regulación del apetito al suprimir neuropéptidos orexigénicos y al incrementar de la expresión de los péptidos anorexigénicos como se detallará en apartados posteriores. Además, esta hormona interviene en procesos proinflamatorios activando macrófagos y linfocitos, así como la apoptosis de células como los neutrófilos y los eosinófilos. En cambio, la segunda, la adiponectina, a su vez conocida como Acrp30, AdipoQ, apM, es una hormona sensibilizadora a la insulina y antiinflamatoria secretada por el tejido adiposo que tiene un inmenso potencial como objetivo terapéutico de una multitud de enfermedades relacionadas con la obesidad, incluida la diabetes tipo 2, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares^{49,54}.

El tejido adiposo es también el órgano con mayor plasticidad, debido a su poder regenerativo después de una cirugía, aumenta o disminuye su tamaño dependiendo de la edad, la actividad física, la ingesta de alimentos, la función endocrina, la predisposición genética y la programación neonatal. A lo señalado, se suma su capacidad de transdiferenciación (paso de un tipo de adipocito a otro), que puede presentarse en el humano y ser reversible, así como la facilidad que, en ciertas condiciones, como en la inflamación crónica, tiene el adipocito de adoptar fenotipo y funciones muy similares a las del macrófago⁵⁵⁻⁵⁶.

En concreto, este tejido está constituido por los tejidos adiposos blanco y pardo. Ambos tienen un origen mesenquimático común y se encuentran embriológica e histológicamente vinculados, aunque se han ido diferenciando para adaptarse a los requerimientos de los

organismos⁵¹. Recientemente, se menciona el tejido adiposo beige, cuyo origen ocurre por transdiferenciación del adipocito blanco⁵⁷.

Como responsables del paso de adipocito blanco a beige y a pardo se han señalado, entre otros, la exposición al frío y las cantidades elevadas de noradrenalina por tiempo prolongado, así como a la irisina y la meteorina, miocinas liberadas durante el ejercicio⁵⁷⁻⁵⁸.

Seguidamente, se mencionan características y funciones de los tejidos descritos anteriormente:

2.2.4.1 Tejido adiposo blanco

Desde un punto de vista funcional, se ha considerado al tejido adiposo blanco como un depósito de energía, aunque actualmente se le reconoce un gran número de funciones como los son la actividad metabólica y endocrina que influyen sobre sí mismo y sobre otros tejidos⁵¹.

Como se dijo, el tejido adiposo está constituido por los adipocitos, estos almacena ácidos grasos y su diámetro varía de 20 a 200 μm . Contienen una gran gota de lípidos que desplaza al núcleo a la periferia, escasas mitocondrias, elementos, antibacterianos, radicales libres y óxido nítrico, citocinas y adipocinas. Posee numerosos receptores, entre otros para reconocimiento de patógenos y lípidos, tipo *Toll* o *scavenger*, respectivamente, así como para insulina, citocinas y hormonas como TSH, tiroideas, corticoides, estrógenos, andrógenos⁵⁸.

El tejido adiposo blanco es el más abundante de los tres, está repartido en todo el organismo y tiene varias áreas de depósito:

- *Subcutáneo*: corresponde a 80% del total y tiene diferencias marcadas entre el hombre y la mujer. Provee aislamiento térmico y tiene menor relación con el daño metabólico secundario a obesidad, sin embargo, hace poco se ha asociado con trombosis venosa y disfunción de las células progenitoras⁵⁹⁻⁶⁰.
- *Perivascular*: da protección y soporte estructural e influye en la contractilidad y homeostasis de la pared vascular⁵⁹.
- *Visceral*: se divide en omental o epiploico y mesentérico. El primero cubre y conecta bazo, estómago, páncreas y colon. Además de adipocitos, tiene gran

cantidad de macrófagos y linfocitos (B1, B2, LI-2, TCD4, TCD8, T reguladores y NKT). Los linfocitos se sitúan alrededor de los vasos sanguíneos y forman conglomerados denominados “puntos lechosos”⁶¹. En el caso del mesentérico, se ubica en conglomerados de linfocitos asociados con grasa, principalmente B1 e innatos tipo 2 y en nódulos linfáticos con linfocitos predominantemente LI-2⁶².

El tejido adiposo visceral tiene mayor relación con la génesis del síndrome metabólico y la patología asociada con la obesidad ya que expresan también un mayor número de receptores para corticoides y en obesidad se sobreexpresa la enzima 11 beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa, que a partir de glucocorticoides inactivos genera activos, los cuales estimulan la adipogénesis y aumentan la grasa visceral⁶².

2.2.4.2 Tejido adiposo pardo

Entre sus principales funciones encontramos una gran actividad termogénica. Este tejido está formado por células de menor tamaño que el blanco, contienen múltiples gotas de lípidos (multilocular) y debe su nombre al color otorgado por los citocromos presentes en sus numerosas mitocondrias. Estos organelos, poseen abundantes crestas y una actividad *sui generis*, debido a la función de la proteína desacoplante (UCP1), conocida inicialmente como termogenina, que modifica la fosforilación oxidativa. Dicha modificación le permite disminuir la producción de ATP y aumentar la cantidad de energía que se disipa como calor⁶³.

Lo anteriormente descrito, favorece el aumento de la oxidación de ácidos grasos y glucosa, mejora la sensibilidad a la insulina. Se activa con la oscuridad, el frío, el estrés (noradrenalina) y las hormonas tiroideas. Al activarse, este tejido reduce el hipercolesterolemia y evita el desarrollo de aterosclerosis⁶⁴.

El tejido pardo tiene numerosos capilares sanguíneos y terminaciones nerviosas noradrenérgicas involucradas en la regulación de su desarrollo y la termogénesis, funciones en las cuales también participan las neuronas sensoriales, situadas entre las células que integran este tejido⁶⁵ De acuerdo con Svensson et al.⁶⁶, el tejido adiposo pardo a su vez tiene función secretora de proteínas y hormonas, como prostaglandinas, óxido nítrico, adiposina, citocinas y batocinas.

Su localización es predominantemente en el recién nacido, principalmente en regiones interescapular, perirrenal e inguinal. En el adulto, estudios basados en la captación de glucosa, a través de tomografía por emisión, lo han detectado en el cuello, disperso en tejido blanco y en regiones interescapular y supraclavicular. Está casi ausente en sujetos con obesidad y ancianos⁶⁷.

2.2.4.3 Tejido adiposo beige

Las células de este tejido tienen un tamaño intermedio entre el observado en las integrantes del tejido blanco y las del pardo; se encuentran inmersas en los tejidos blanco y pardo, cuyo desarrollo tiene lugar en los lechos capilares del tejido adiposo⁶⁸. Exclusivamente, estas células al ser estimuladas se expresan en los componentes termogénicos característicos (UCP1) del adipocito pardo, con lo cual responden ante estímulos como el frío y algunas citocinas. En humanos, el envejecimiento celular impide la formación del adipocito beige por el frío^{57, 69}.

La principal función de los adipocitos beige, al igual que los adipocitos marrones es usar como sustratos glucosa y ácidos grasos libres, y convertir estas moléculas en calor en lugar de ATP, incrementando la tasa metabólica y por consiguiente logrando la reducción del porcentaje de grasa corporal y glucemia⁵⁷.

2.2.5 Obesidad y sobrepeso

Hay una tendencia de las personas a relacionar el sobrepeso y la obesidad como un mismo padecimiento es importante aclarar que estos dos términos son diferentes. Como lo explica Romero⁷⁰, el sobrepeso se entiende como un incremento del peso respecto de la altura y puede ser debido al aumento del peso de cualquier tejido, como ocurre en la hipertrofia muscular por exceso de ejercicio. La obesidad, en cambio, se define como el incremento de peso, exclusivamente, debido a una excesiva acumulación de grasa en el tejido adiposo.

En relación con lo anterior, el sobrepeso por lo general se produce cuando el peso es mayor al que debería tener la persona de acuerdo con su altura, ya sea por aumento de adiposidad en el organismo, la más común entre las personas, o aumento en la fibra muscular, la menos frecuente; por otro lado, la obesidad ocurre únicamente por un

acrecimiento de la grasa en los tejidos del cuerpo, en ambos casos el aumento de peso por acumulación de lípidos genera serias consecuencias en la salud de la persona⁷⁰.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud¹, la obesidad es una enfermedad crónica, caracterizada por el aumento de la grasa corporal o tejido adiposo asociada a mayor riesgo para la salud. Desde el punto de vista práctico, se considera el índice de masa corporal (IMC) el método ideal para el diagnóstico de la obesidad y el sobrepeso, por su buena correlación con la grasa corporal total. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2); con un índice de masa corporal (IMC) mayor a $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ se considera que el paciente tiene sobrepeso, sin embargo, si los valores del IMC están entre $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ y $39.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ es considerado como obesidad, la cual puede llegar a ser obesidad mórbida al encontrarse en un IMC igual o mayor a $40 \text{ kg}/\text{m}^2$.

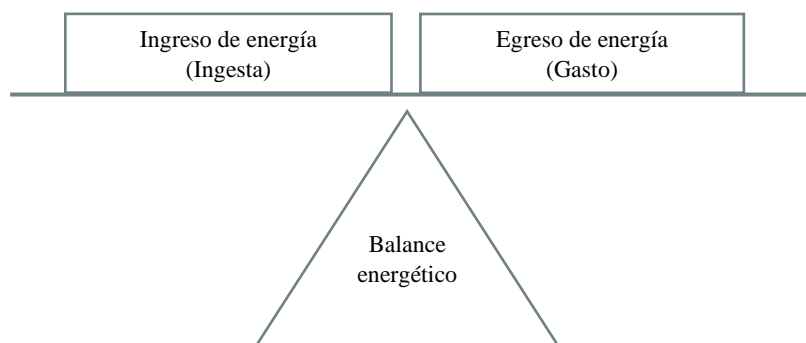
Por otro lado, Pasca y Montero⁷¹, definen la obesidad como una enfermedad sistémica, multiorgánica, metabólica e inflamatoria crónica, multideterminada por la interrelación entre lo genómico y lo ambiental, fenotípicamente expresada por un exceso de grasa corporal (en relación con la suficiencia del organismo para alojarla), que conlleva un mayor riesgo de morbimortalidad.

2.2.5.1 El balance energético, señales químicas implicadas y su relación con la obesidad

Existe evidencia sustancial sugestiva de que el peso corporal está regulado por componentes endocrinos y neurales que al final influyen en las vías efectoras del ingreso y gasto de energía. Este complejo sistema regulatorio es necesario, porque incluso los pequeños desbalances entre el consumo y el gasto de energía al final tienen grandes efectos en el peso corporal. Independientemente de la etiología de la obesidad, el camino para su desarrollo es el igual, ya sea un aumento de la ingestión o también una disminución del gasto energético⁷².

Lo descrito anteriormente, constituye un desbalance en el equilibrio energético, o llamado más comúnmente como balance energético. El balance energético es la diferencia que existe entre el ingreso de energía (ingesta de alimento) y su egreso (gasto), para mantener un nivel constante de energía almacenada, principalmente en acumulación de tejido adiposo⁷³⁻⁷⁴. La figura 3, ejemplifica lo anterior.

Figura 4. Componentes que integran el Balance energético



Fuente: Imagen adaptada de la referencia⁷⁴.

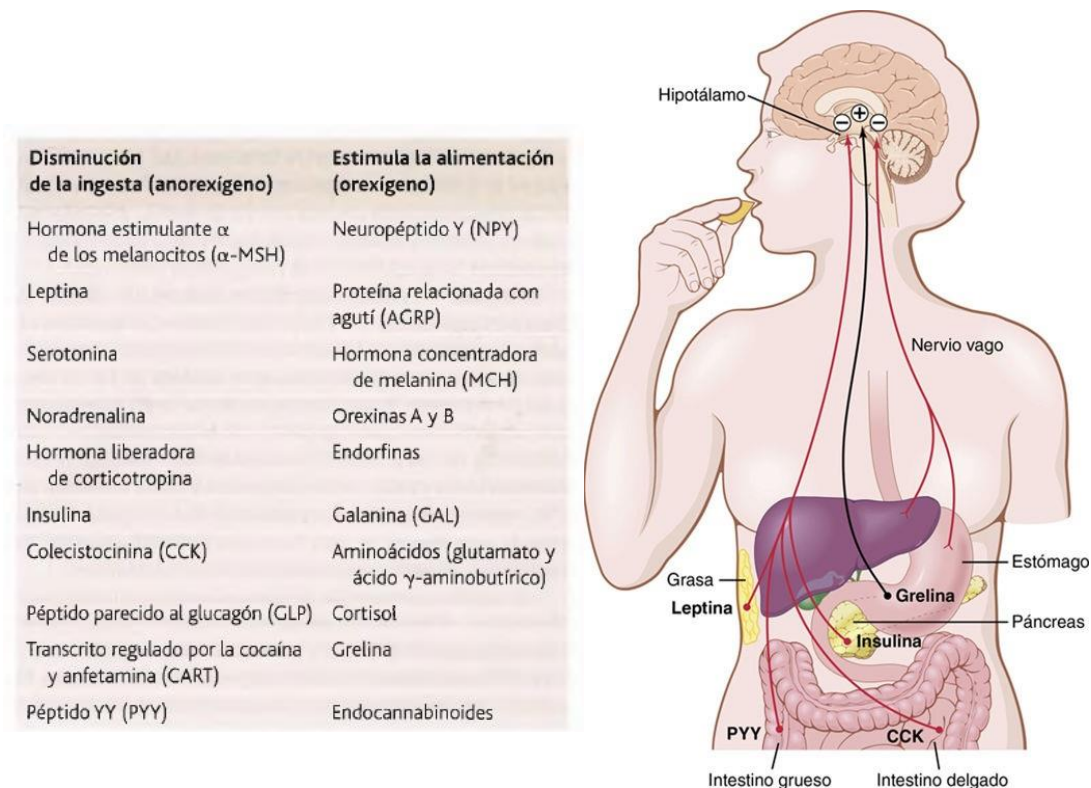
La regulación del ingreso de energía a corto plazo intenta graduar la ingesta de alimento esencialmente, como adaptación al volumen de este y al tipo de nutrimentos ingeridos, por lo que el aporte energético depende tanto de la cantidad y calidad de la ingesta, como de la existencia de reservas calóricas para su utilización en el corto, mediano y largo plazo, y se regula a través de señales hormonales procedentes del tejido adiposo, así como de los sistemas nervioso (simpático y parasimpático), gastrointestinal y endocrino, que son integrados principalmente a nivel del núcleo arcuato o núcleo infundibular del hipotálamo, aunque también en el núcleo del tracto solitario y en el área postrema⁷⁴.

Ampliando lo anterior, de acuerdo con Hall⁷⁵, existe una gran comunicación química entre las neuronas del hipotálamo; las cuales coordinan, en conjunto, los procesos que regulan el comportamiento alimentario y la percepción de la saciedad. Estos núcleos del hipotálamo influyen también en la secreción de algunas hormonas de importancia para el equilibrio y el metabolismo energético, entre otras se encuentran las hormonas tiroideas y suprarrenales, así como las de las células de los islotes pancreáticos. En resumen, el hipotálamo recibe:

1. Señales nerviosas del tubo digestivo que portan información sensitiva acerca del llenado gástrico.
2. Señales químicas de los nutrientes de la sangre (glucosa, aminoácidos y ácidos grasos) que indican la saciedad.
3. Señales de las hormonas gastrointestinales.
4. Señales de las hormonas liberadas por el tejido adiposo.

5. Señales de la corteza cerebral (visión, olfato y gusto) que modifican la conducta alimentaria⁷⁵ (ver figura 5).

Figura 5. Mecanismos de retroalimentación para el control de la ingesta



Fuente: Imagen adaptada de la referencia⁷⁵.

Con respecto a la regulación a largo plazo, el balance energético se mantiene por mecanismos que controlan tanto el consumo como el gasto energético. Gracias a esto el peso corporal se mantiene constante por periodos largos (meses o años). Esto ocurre a pesar de la existencia de situaciones fisiológicas o patológicas que favorezcan la ganancia o pérdida transitoria de peso. Las señales moleculares participantes en los mecanismos de control de la homeostasis energética se han clasificado en orexígenas, si estimulan el apetito, y anorexígenas, si lo inhiben⁷⁴⁻⁷⁵.

A continuación, se describen las principales señales químicas que juegan un papel fundamental en el balance energético:

El neuropéptido Y (NPY), compuesto por 26 aminoácidos, es un potente orexígeno que se produce tanto a nivel central como periférico, el cual contribuye a controlar el

comportamiento de alimentación diaria y la homeostasis de la energía. El NPY es sintetizado en el hipotálamo, concretamente a nivel del núcleo arcuato. Su acción es ejercida a nivel central, en el núcleo paraventricular desde donde estimula y potencia la ingesta de alimentos y con ello la ganancia ponderal de peso. Sus niveles aumentan con grelina elevada, hormona del crecimiento, o niveles de glucocorticoides; ante la depleción de los depósitos de grasa corporal, lo cual se da en situaciones de ayuno o en cuadros de diabetes mellitus no controlada⁷⁶.

Por otra parte, la síntesis de este péptido resulta inhibida por la leptina y su efecto metabólico anorexígeno, a su vez, su efecto es reprimido cuando los niveles de insulina se encuentran elevados. Se ha comprobado como el NPY, disminuye el estímulo ejercido por el sistema nervioso simpático al tejido adiposo pardo. Esta situación, se traduce en una disminución del gasto energético y un consiguiente aumento y desarrollo del tejido adiposo blanco⁷⁷.

Otra molécula de origen peptídico con efecto orexigénico y sintetizada en el núcleo arcuato del hipotálamo es la proteína relacionada con agoutí (AGRP). Su relevancia en el balance energético deriva de su gran potencial como agente inductor del apetito y en consecuencia del aumento del peso corporal. Su mecanismo de acción se basa en su efecto antagonizante respecto de los receptores MC3 y MC4 de la α -MSH. Su acción sobre el sistema nervioso, a diferencia de lo que ocurre con el NPY resulta ser más prolongada en el tiempo, ya que puede alcanzar sus efectos el transcurso de varios días⁷⁸.

La hormona concentradora de melanina (MCH, Melanin Concentrating Hormone), constituye otra de las posibles vías o mecanismo de acción anabólica en lo que al balance energético corporal compete. Es un péptido de 19 aminoácidos con efecto orexígeno y antagonista funcional de la melanocortina. Se sintetiza en la zona lateral del hipotálamo, durante períodos de ayuno y en respuesta a un déficit de los niveles de leptina. Asimismo, atendiendo a su efecto inhibidor del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo, al igual que la proteína relacionada con agoutí (AgRP) y el NPY, se debe considerar, que al mismo tiempo que controla el grado de apetito, también puede reducir el gasto energético del sujeto⁷⁹.

La grelina se produce en el estómago (cerca de dos tercios de la concentración de este péptido) y el intestino delgado, en respuesta a los estadios de hambre e inanición, circula en

la sangre y sirve como una señal periférica, dando información al sistema nervioso central; estimula la ingesta de alimentos (apetito) en el período interprandial, cuando no hay alimentos ocupando la luz del tubo digestivo, por lo que se le atribuye una función orexígena, es decir, que al secretarse eleva el consumo de alimento y genera ganancia de peso corporal. Posee una característica única que la diferencia de otros péptidos, y parece ser crucial para su actividad biológica: la presencia de un grupo octanoil unido a la serina en posición 3. Este residuo altamente hidrofóbico le confiere la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y unirse al subtipo 1a del receptor de la hormona de crecimiento⁷⁴.

La importancia de esta hormona radica en la regulación de la ingesta alimentaria. Tiene lugar por varios mecanismos, entre los que destaca su carácter competitivo con la leptina y su interacción con el nervio vago desde donde puede inducir una activación neuronal en el núcleo del tracto solitario y dorsomotor causando con ello la motilidad, secreción gástrica y en definitiva, una inducción al apetito y consumo de alimento. Sin embargo, su principal vía de actuación y ejercicio orexígeno tiene lugar en su interacción con el núcleo arcuato hipotalámico, lugar donde se expresan los otros péptidos orexígenos ya descritos, como el neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada con agoutí (AgRP), ejerciendo un estímulo para la síntesis de éstos⁸⁰.

Además de participar en la regulación de la ingesta a corto plazo, también juega un papel importante en la regulación del peso corporal a largo plazo, pues los niveles plasmáticos de grelina están inversamente correlacionados con el índice de masa corporal. Los niveles plasmáticos de esta hormona fluctúan de una manera compensatoria según las variaciones en el peso corporal, de manera que la concentración en plasma disminuye cuando el peso corporal aumenta como consecuencia de un aumento en la ingesta de grasas. Por el contrario, la pérdida de peso induce un incremento en los niveles plasmáticos, como en la pérdida de peso por restricción alimentaria, ejercicio crónico a largo plazo, caquexia inducida por anorexia, entre otros⁷⁴.

Como se ha dicho, dentro de los mecanismos de control de la homeostasis energética, se encuentran también las señales anorexígenas, tal es el caso de la hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH), el cual es un péptido derivado de la proteólisis de una

prohormona denominada proopiomelanocortina (POMC). Este proceso tiene lugar en las neuronas del núcleo arqueado activadas a su vez por la leptina. La acción anorexígena de esta hormona, se produce por su unión a los receptores MC4-R para los cuales representa su principal agonista⁸¹.

Continuando con las moléculas anorexígenas, a nivel del hipotálamo, y por las neuronas del núcleo paraventricular, son sintetizados dos neuropéptidos cuyo efecto central resulta ser la inhibición del apetito. Estas moléculas son la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la hormona liberadora de tirotropina (TRH). La primera aumenta el gasto energético a expensas de la activación del sistema nervioso simpático. Además, ejerce un poder regulador del eje hipotálamo-pituitaria-tiroides. La hormona liberadora de tirotropina (TRH), interviene de igual modo en la regulación de dicho eje. Ambas hormonas han sido identificadas por su implicación o mediación en los efectos de la leptina dado que se ha verificado que la síntesis de dichas hormonas en el hipotálamo aumenta en respuesta a la leptina⁸²⁻⁸³.

La Colecistoquinina (CCK), es también otra enzima de tipo anorexígena, producida por las células I de la mucosa intestinal ante la presencia en el duodeno de los primeros fragmentos de la digestión de las proteínas y los lípidos alimenticios. La CCK está involucrada a la estimulación de la secreción del PYY y la inhibición de la grelina. Además, esta proteína estimula de forma potente la actividad enzimática del jugo pancreático, promueve el vaciamiento de la vesícula biliar, y el crecimiento celular normal del páncreas⁸⁴⁻⁸⁵.

Su actuación es mediada por dos tipos de receptores: receptores del tipo colecistoquinina tipo 1 (CCK-1) y receptores del tipo colecistoquinina tipo 2 (CCK-2). Los receptores del tipo CCK-1 estimulan la transmisión nerviosa enviando un mensaje de saciedad al núcleo del tracto solitario; se hallan igualmente presentes en el páncreas, la vesícula biliar, el píloro y en múltiples localizaciones del sistema nervioso central (SNC), de entre las que destacan el núcleo del tracto solitario, área postrema e hipotálamo dorsomedial. Por otro lado, los receptores de los tipos CCK-2, se localizan en el nervio vago y en el SNC⁸⁴.

El GLP-1, por sus siglas del inglés *glucagon-like peptide 1*, es uno de los péptidos intestinales que potencian la secreción de insulina en respuesta a la ingestión de nutrientes. Esta propiedad se conoce con el nombre de “efecto incretina”. Es liberado en las células L enteroendocrinas del intestino delgado distal y del colon, específicamente cuando la glucemia está elevada, y su vida media es muy corta (inferior a dos minutos), debido a que es rápidamente inactivada por la enzima proteolítica dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV)⁷⁵.

El GLP-1 se secreta rápidamente después de la ingestión de alimentos, y las concentraciones del péptido crecen de forma proporcional a la energía ingerida. El GLP-1 tiene efecto sacietógeno, y probablemente afecta el peso a largo plazo; además, tiene efectos específicos sobre las células α del páncreas, el hipotálamo, y los sistemas cardiovascular y gastrointestinal⁸⁵.

Aparte del control del hambre, este péptido también aumenta la secreción pancreática de insulina por estimulación de la transcripción del gen de la hormona, y potencia todos los pasos de su biosíntesis. Además, el GLP-1 reduce la motilidad gástrica y la secreción pancreática de glucagón. Después de concluidos estudios en modelos murinos, se tiene evidencia experimental que sugiere que el GLP-1 induce la proliferación y neogénesis de la célula β del islote pancreático, e inhibe su apoptosis, lo que sugiere un efecto protector de la reserva funcional de esta glándula. El GLP-1 mejora el uso tisular de glucosa y disminuye su producción hepática, lo que se traduce en una respuesta insulínica adecuada ante una sobrecarga endovenosa de glucosa. En consecuencia, el GLP-1 juega un importante papel en la homeostasis de la glucosa, y evita el incremento del peso corporal^{75,85}.

Otro péptido, producido por las células L, es el YY (PYY); se origina en el tracto digestivo en respuesta a la llegada del alimento, e inhibe el apetito. Este péptido permanece en bajas concentraciones en el intestino delgado, mientras que la concentración más alta se encuentra en el recto, seguido por el íleon y el colon, actuando a través del hipotálamo al unirse a su receptor, provocando un efecto anorexígeno⁷⁴.

El PYY tiene dos isoformas: PYY1-36 y PYY3-36, el primero formado por 36 aminoácidos, y el segundo, por 34. Ambos son liberados por el intestino a la circulación, sin embargo, el PYY3-36 se encuentra en mayor proporción en la sangre en los estados de

ayuno y alimentación, además ha sido relacionado con el consumo de energía, la regulación del peso corporal a largo plazo, y la sensación de saciedad dependiente de la carga calórica. Estudios realizados en personas obesas demuestran que necesitan mayor ingesta calórica para que los niveles sanguíneos de PYY3-36 alcancen los niveles necesarios para generar la sensación de saciedad, en comparación con personas sanas⁸⁴.

El patrón de secreción de PYY sugiere que este juega un papel importante en la saciedad, ya que es liberado en respuesta a la ingesta de alimentos, alcanzado una meseta 1-2 horas después de la ingesta. Los niveles de PYY son más bajos en la mañana y se elevan después del desayuno, suben aún más después del almuerzo, y alcanzan su concentración más alta un par de horas después de la cena. La liberación de esta proteína no solo es proporcional a la ingesta de alimentos, sino que también está influida por la composición de estos, ya que se han observado concentraciones plasmáticas más elevadas después de la ingesta de grasas, en comparación con la ingesta de proteínas o carbohidratos. Además de los nutrientes, la liberación de PYY es estimulada por factores humorales, como son la gastrina y CCK, lo que ocurre, incluso, antes de que los nutrientes hayan alcanzado la parte distal del estómago⁸⁶.

Posterior a su liberación, PYY es metabolizado por la enzima dipeptidil peptidasa-IV para la formación de PYY3-36, que cruza la barrera hematoencefálica, donde se une a receptores Y2 en las neuronas que expresan NPY en el núcleo arcuato del hipotálamo. Y2 es uno de los receptores de Y (Y1, Y2, Y3, Y4 y Y5); este receptor presináptico metabotrópico pertenece a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G, altamente expresado en neuronas NPY del núcleo arcuato. Recientemente, se ha demostrado la actividad anoréxica de PYY, ya que, tras la administración directa de PYY3-36 en el núcleo arcuato en un modelo murino, se inhibe la ingesta de alimentos. En el núcleo arcuato PYY3-36, inhibe a las neuronas NPY, como se mencionó, este es uno de los péptidos con actividad orexígena más importante en el organismo, por lo que su inhibición se traduce en la disminución del apetito.

Se ha observado que las concentraciones plasmáticas de PYY se ven alteradas en algunas enfermedades y en pacientes con obesidad. Por ejemplo, en los estados de mala absorción, insuficiencia pancreática e infecciones intestinales agudas, los niveles

plasmáticos de PYY son altos. Contrario a lo anterior, existen registros de pacientes con obesidad mórbida en los que los niveles de PYY son bajos o nulos, por lo que se puede suponer que la deficiencia de PYY puede contribuir al desarrollo de la obesidad, ya que su ausencia supone un desequilibrio en la homeostasis energética⁷⁴.

Otra de las hormonas descritas en relación con la inhibición del apetito es la Oxintomodulina (OXM). péptido de 37 aminoácidos. La OXM es el resultado de la conversión del pro-glucagón, la cual se lleva a cabo cuando se escinde por convertasas de pro-hormonas 1 y 2 en diferentes productos de degradación. En las células α pancreáticas la pro-hormona convertasa 2 genera predominantemente glucagón; en el intestino y neuronas del núcleo del tracto solitario en el cerebro, el resultado del procesamiento postransduccional es la producción de glicentina, GLP-1 y péptido similar al glucagón-2. La glicentina (también conocida como enteroglucagón), se descompone para producir OXM, llamada así por su capacidad para modular la secreción de ácido gástrico en glándulas gástricas oxínticas⁸⁶.

En las células L intestinales la OXM se expresa junto con otros péptidos anorexigénicos como PYY. Es liberada por el intestino al torrente sanguíneo tras la ingestión de alimentos, especialmente grasas, y su tasa de liberación es proporcional al número de calorías ingeridas. Su concentración se incrementa a los 30 min del inicio de la comida y permanece elevada varias horas⁸⁷.

La OXM inhibe el vaciado gástrico, asimismo, reduce significativamente el apetito, además, incrementa el gasto de energía en el organismo. La administración de OXM en roedores genera, a corto plazo, una reducción en la ingesta de alimentos. Por otra parte, la administración repetida de OXM por más de 7 días reduce la ganancia de peso corporal y los niveles de adiposidad. Los animales tratados con OXM mostraron perder más peso, que los animales control que consumen la misma cantidad de calorías, lo que sugiere que la OXM aumenta el gasto de energía. En humanos obesos, los estudios realizados demuestran que la administración de OXM reduce tanto la ingesta de alimentos como el peso corporal⁸⁶.

Por otro lado, en cuanto los alimentos que se ingieren son digeridos, e incluso antes de que sean absorbidos y lleguen a la circulación entero-hepática, el páncreas inicia la

secreción de insulina, que tiene efectos tanto periféricos como en sistema nervioso central. La administración de insulina a nivel cerebral, a similitud de lo que sucede con la leptina, disminuye el apetito, en tanto que la disminución (ya sea por menor concentración o por insensibilidad a nivel del hipotálamo y de la corteza cerebral) produce hiperfagia. Se han identificado receptores funcionales para insulina en varias partes del sistema nervioso central, particularmente, en neuronas que son sensibles tanto a la concentración absoluta de glucosa como a los cambios de concentración, denominadas neuronas sensibles a glucosa, que forman parte activa de las vías de control del apetito⁸⁸.

2.2.5.2 Fisiopatología de la obesidad

El desequilibrio entre la utilización y el consumo de energía lleva al cuerpo a almacenar el exceso de energía en forma de triglicéridos (TG) en los adipocitos, lo que conduce a una mayor adipogénesis. El sistema endocrino activo, secreta en el adipocito varias moléculas bioactivas llamadas adipocinas. El buen funcionamiento de las adipocinas refleja un tejido adiposo sano. Por el contrario, su disfunción puede relacionarse con los resultados adversos de la obesidad, incluida la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, la enfermedad del hígado graso y la inflamación crónica (TNF- α , IL-6-8-10, factores de crecimiento de transformación β , interferón- γ , proteína C reactiva/PCR y proteína de unión a ácidos grasos4/FABP4). La patogenia de la obesidad implica la disfunción de múltiples factores dentro del sistema, como diferentes hormonas, la señal neuronal del cerebro, el estómago, los tejidos adiposos y el páncreas. Las distintas señales de estos órganos regulan la ingesta y el requerimiento real de alimentos o la fuente de energía⁸⁹.

Figura 6. Representación esquemática de los factores que influyen en la aparición de la obesidad y la adipogénesis y el efecto adverso del sobrepeso en el organismo

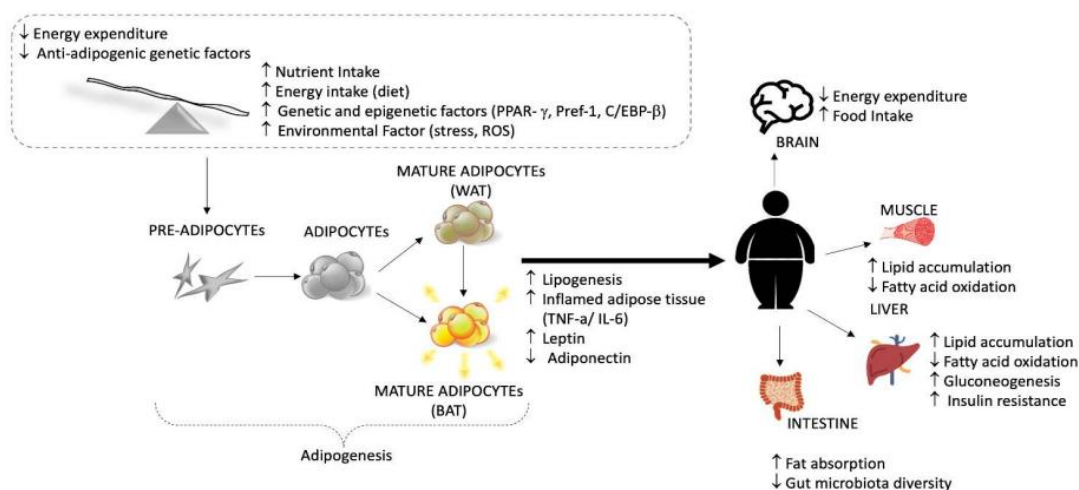


Imagen tomada de referencia⁸⁹.

La obesidad se asocia con una perturbación en el perfil secretador, tanto del tejido adiposo como del adipocito, observando así, una alteración en la secreción de leptina/adiponectina. Por tanto, en un contexto de lipoinflamación se observa un aumento de los niveles séricos de leptina acompañados de una disminución de adiponectina que no se corresponde con los niveles de tejido graso. Si a esto le sumamos el papel inmunomodulador que desempeña la leptina, y el papel antiinflamatorio y sensibilizador de la insulina a nivel sistémico de la adiponectina, nos encontramos con un perfil secretor que puede explicar en parte las anomalías metabólicas asociadas a la obesidad, como un estado que conlleva inflamación⁸⁹⁻⁹⁰.

Recordando lo mencionado en apartados anteriores, el adipocito es la principal célula del tejido adiposo, y esta puede desarrollarse mediante dos procesos: por hipertrofia (aumentando su tamaño) y por hiperplasia (aumentando su número a partir de una célula precursora que pasa por una serie de pasos hasta diferenciarse a su último estadio, desde preadipocito a adipocito maduro). En la niñez y adolescencia el proceso dominante de desarrollo es la hiperplasia en determinados estadios, debido a que es más fácil la adipogénesis una vez alcanzado dicho tamaño crítico. Por el contrario, en la edad adulta la

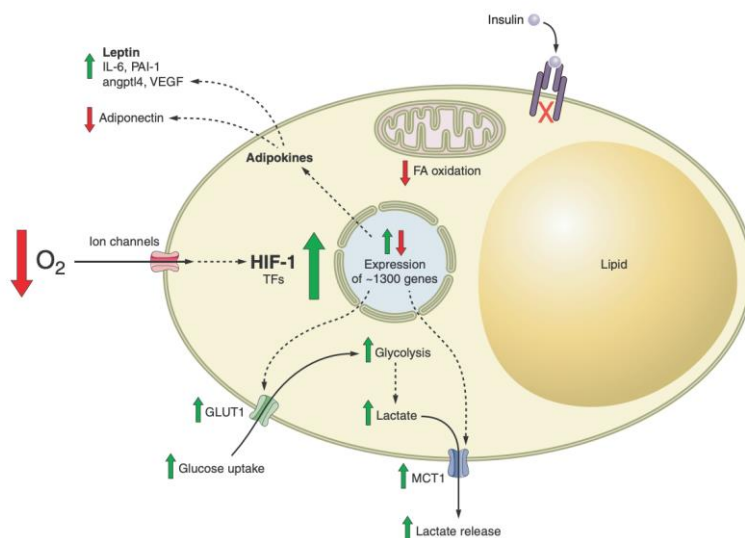
hipertrofia, es el mecanismo normativo de desarrollo en el tejido adiposo subcutáneo en la ganancia de peso⁹¹.

En primera instancia, en el desarrollo por hipertrofia se da un estado transitorio de inflamación, el cual es necesario, incluso saludable, sin embargo, al perpetuarse esta situación como consecuencia del sobrepeso y la obesidad; se compromete la integridad del adipocito, hipertrofiado en exceso, modificando tanto su comportamiento metabólico como generando adaptaciones en el tejido, e incluso, en última instancia, llevándolo a la apoptosis. En tal caso, se presenta una infiltración de células inmunes de perfil proinflamatorio, alterando el microambiente celular, y generando un estado de inflamación tisular conocido como lipoinflamación⁹²⁻⁹³.

El efecto de la lipoinflamación provoca que se vierta a la circulación factores inflamatorios que ingresan a otros tejidos, lo que genera a su vez alteraciones en los mismos y da lugar a una condición inflamatoria sistémica de bajo grado⁹⁴. Junto a la alteración de la angiogénesis, se dará una situación de hipoxia y alteración de la matriz extracelular (fibrosis), agravando aún más la situación inflamatoria del mismo⁹⁵.

El incremento de tamaño del adipocito, unido a un estado inflamatorio concomitante, condiciona su funcionamiento: se altera su perfil secretor con una mayor producción de leptina, la cual juega un papel en el proceso inflamatorio, ya que tiene múltiples acciones como el aumento de la actividad simpática, que potencia la trombosis y aumenta la presión arterial y la frecuencia cardíaca. A su vez, una menor secreción de adiponectina (la cual inhibe su expresión por factores inflamatorios como el TNF α), provoca una menor sensibilidad a la insulina, y da lugar a una peor función mitocondrial y un mayor estrés del retículo endoplasmático, lo que produce una mayor lipólisis basal. Por ello se perturba el citoesqueleto celular, y se ocasiona una menor lipogénesis *de novo*⁹⁶. La figura 5 ilustra lo anterior.

Figura 7. Representación esquemática de los efectos de la lipoinflamación en el adipocito.



Fuente: Imagen tomada de la referencia⁹⁴.

En consecuencia, ante la limitada capacidad hiperplásica, el desarrollo por hipertrofia y la generación inflamatoria, se origina una mayor respuesta a catecolaminas y una menor respuesta inhibitoria de la insulina a la lipólisis, el tejido adiposo visceral se convierte en el primer almacén de triglicéridos ante la incapacidad del tejido adiposo subcutáneo para almacenar el exceso de energía. Su proximidad anatómica al hígado, más por el flujo de factores inflamatorios cuando se encuentra hipertrofiado que por exceso de ácidos grasos (teoría portal/visceral), produce lipotoxicidad; condicionando así la salud de este órgano, el cual a su vez condiciona la salud sistémica del individuo^{96,98}.

Por tanto, el aumento de la deposición de grasa a nivel central se considera un factor de riesgo por sí mismo a la hora de estratificar una mayor incidencia de síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo II y enfermedad cardiovascular. La mayor facilidad para las mujeres a la hora de almacenar grasa en la región glúteo-femoral, y el mayor acúmulo de grasa a nivel central por parte de los hombres, explica en buena medida las diferencias entre sexos y la mayor protección de las mujeres frente a eventos cardiovasculares⁹⁹.

Por otro lado, en la obesidad existe un estado de estrés oxidativo crónico, debido a alteraciones metabólicas en las mitocondrias. Durante la fosforilación oxidativa se forma una pequeña cantidad de especies reactivas de oxígeno (ERO) de forma fisiológica. En

determinadas condiciones patológicas, como el exceso de ácidos grasos libres, se incrementa la formación de ERO en la cadena respiratoria mitocondrial que producen estrés oxidativo y daño molecular, presente en enfermedades crónico-degenerativas como la obesidad, DM2, HTA, aterosclerosis y esteatosis hepática¹⁰⁰⁻¹⁰¹.

Además, también hay cambios en la adhesión y activación de leucocitos. Los leucocitos activados participan en fenómenos de defensa, activando el óxido nítrico sintasa que forma localmente cantidades importantes de óxido nítrico (NO). Este NO en exceso puede generar daño oxidativo que a su vez puede reducir la cantidad de NO de origen endotelial, poniendo en marcha un círculo vicioso que hace progresar la lesión endotelial. Para defenderse de los radicales libres deletéreos, hay antioxidantes endógenos (glutación, albúmina, ferritina, etc.) y exógenos (vitamina C, E, β-caroteno, etc.), aunque en casos de daño intenso y crónico los radicales libres pueden causar peroxidaciones con daño celular¹⁰⁰.

Adicionalmente, en las personas obesas, también hay disfunción endotelial. Esto se explica, ya que el tejido adiposo perivascular (PVAT), rodea a los vasos sanguíneos, que se consideraba un sistema de soporte pasivo. Sin embargo, estudios han demostrado que contienen factores derivados de los adipocitos con actividad paracrina, capaces de regular el tono vascular, y que sufren cambios en la obesidad. En la obesidad ya establecida, el PVAT pierde sus propiedades anticontráctiles, por un aumento de los factores inflamatorios, oxidativos y contráctiles que conllevan una disfunción endotelial¹⁰².

Como consecuencia de la disfunción endotelial, en la obesidad se dan cambios en el sistema de coagulación y fibrinolítico. En pacientes con obesidad hay niveles mayores de fibrinógeno, factor VII y VIII de la coagulación, factor de von Willebrand y PAI-1, así como aumento de la adhesividad plaquetaria. Este proceso acelera los procesos trombóticos y acelera el proceso aterogénico¹⁰²⁻¹⁰³.

2.2.5.3 Causas

Los factores que causan la obesidad son múltiples, aunque en la literatura médica se indica que un 30% pueden ser factores genéticos y un 70% factores ambientales y sociales no heredados. Existen otros factores: algunos de origen hormonal, tales como el hipotiroidismo, el hipogonadismo, las alteraciones hormonales de la menopausia, el uso de

medicamentos como la cortisona y sus derivados, y trastornos alimenticios como la bulimia. Estas causas representan un porcentaje pequeño en el conjunto de obesos¹⁰⁴.

Una dieta inadecuada, consumo de comidas preparadas fuera del hogar (es decir, de restaurantes convencionales o de comida rápida, puestos o camiones de comida, tiendas de comestibles o máquinas expendedoras), bajos niveles de actividad física y altos niveles de actividades sedentarias son factores de riesgo para la obesidad. Además, se ha descubierto que la grasa abdominal relacionada con el perímetro de la cintura, ≥ 102 cm para los hombres y ≥ 88 cm para las mujeres, es la causa de la inflamación sistémica que contribuye a las enfermedades crónicas¹⁰⁵.

Por otra parte, también trastornos monogénicos como puede ser una mutación en el gen que codifica la leptina o su receptor, así como, las mutaciones en el gen MC4R o el POMC, o en las proteasas de procesamiento del POMC, todas las cuales resultan en niveles reducidos de la MSH, conducen a la obesidad¹⁰⁶.

2.2.5.4 Datos epidemiológicos

La prevalencia de obesidad se ha elevado notablemente en las últimas décadas (en forma explosiva desde hace 20 años). Es tal su predominio que, en el año 2004, se empieza a considerar como una “pandemia del siglo XXI”, acuñándose el término “globesidad” en el año 2010 (aceptado por la WHO en 2011) ante la alarmante realidad que arrojan los datos y que no apuntan hacia una mejora de la situación a corto plazo¹.

La mayor parte (65%) de la población mundial vive en países en los que el sobrepeso y la obesidad matan a más personas que el peso insuficiente. En 2014, Estados Unidos fue el primero entre los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD) en prevalencia de obesidad (34%), Nueva Zelanda, Australia, Reino Unido, México y Canadá le siguieron de cerca con valores de casi 30%. La prevalencia más alta de obesidad de todo el mundo se encuentra en varios países de Oceanía, incluidas las islas Cook (50%), Nauru (45.6%) y Tonga (43.3%), y estados del golfo Pérsico, incluidos Qatar (42%) y Kuwait (38%). En 2016, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos. Además, 340 millones de niños y adolescentes (de 5 a 19 años) contaban con sobrepeso u obesidad. Estas condiciones han aumentado en forma singular, tanto en Occidente como en Oriente; en países desarrollados

como en los que están en vías de desarrollo, especialmente en las regiones urbanas pobres de América Latina y Asia¹⁰⁷.

Según Malo-Serrano y colaboradores¹⁰⁸, en el 2017, en América latina, el 58 % de los habitantes presentaban sobrepeso y obesidad (360 millones de personas), siendo Chile (63%), México (64 %) y Bahamas (69%) los que manifestaban las tasas más elevadas. Cabe destacar que el aumento de la obesidad en América Latina y el Caribe impacta de manera desproporcionada a las mujeres: en más de 20 países, la tasa de obesidad femenina es 10% mayor que la de los hombres.

2.2.5.5 Factores de riesgo

Los factores de riesgo para obesidad incluyen:

Dieta deficiente y hábitos alimenticios

Tener una dieta que abarque alimentos con alto contenido calórico y bajo contenido de nutrientes; así como consumir más calorías de las que quema todos los días, que se encuentra tanto en alimentos como refrescos edulcorados con azúcar o bebidas alcohólicas; comer rápido o mantener el hábito de seguir comiendo aun cuando se encuentre satisfecho; así como no mantener un horario de comidas establecido o una rutina que le permita preparar los propios alimentos, en lugar de adquirirlos en restaurantes de comidas rápidas, cuyos alimentos tienen una alta densidad energética¹⁰⁹.

Falta de actividad física

La falta de actividad física es habitual y contribuye al aumento de la obesidad. Los avances tecnológicos, como los ascensores, los coches y los mandos a distancia, han eliminado las oportunidades de realizar actividades físicas, aumentando así, tiempos de ocio y mayor sedentarismo, como usar computadoras, ver la televisión y jugar a los videojuegos. Además, los trabajos de las personas se han vuelto más sedentarios, ya que los trabajos de oficina o de escritorio han sustituido a los trabajos manuales. Las personas sedentarias gastan menos calorías que las más activas y, por tanto, necesitan menos calorías en la dieta. Si la ingesta de calorías no se reduce en consecuencia, las personas aumentan de peso¹¹⁰.

Alteraciones en el sueño

En muchos estudios se ha observado que las personas que no duermen lo suficiente o que presentan horarios irregulares de sueño, tienen un alto IMC. Asimismo, se demostró una asociación entre la privación del sueño y un aumento en la ingesta de alimentos, incremento del peso corporal y niveles elevados de leptina, grelina y cortisol; hormonas involucradas en la regulación del apetito y la saciedad. Además, existe evidencia que menciona que el trastorno de sueño es una patología que tiene relación con una menor sensibilidad a la insulina y factores de riesgo cardiometabólico, tales como hipertensión arterial, dislipidemia y aumento de la circunferencia abdominal; independientemente de la adiposidad de la persona¹⁰⁵.

Niveles altos de estrés

El estrés agudo puede producir cambios hormonales que inhiben el hambre, sin embargo, si el estrés se vuelve crónico, los cambios hormonales pueden hacer que la persona coma más y acumule más grasa. El estrés crónico, afecta al cerebro y desencadena la producción de hormonas que controlan el equilibrio energético y los impulsos de hambre, como el cortisol¹⁰⁹.

Edad

La incidencia de obesidad se duplica a más de la mitad entre las edades de 20 y 55 años. Sin embargo, esto puede estar relacionado con una disminución en los niveles de actividad. Un estudio reciente descubrió que, dentro de un lapso de 30 años, más de la mitad de un gran grupo de hombres y mujeres de peso normal se volvieron personas con sobrepeso¹¹¹.

Tabaquismo

Dejar de fumar suele provocar un aumento de peso. La nicotina disminuye el apetito y aumenta la tasa metabólica. Cuando se deja la nicotina, las personas pueden comer más y su tasa metabólica disminuye, por lo que se queman menos calorías. Como resultado, el peso corporal puede aumentar entre un 5 y un 10%¹⁰⁹.

Genética

La obesidad tiende a ser hereditaria. Sin embargo, las familias no sólo comparten los genes, sino también el entorno, y es difícil separar ambas influencias. Los genes pueden afectar la rapidez con la que el cuerpo quema calorías en reposo y durante el ejercicio.

También pueden afectar el apetito y, por tanto, la cantidad de comida que se consume. Los genes pueden influir más en el lugar en el que se acumula la grasa corporal, sobre todo alrededor de la cintura y en el abdomen, que en la cantidad de grasa corporal que se acumula¹¹⁰.

Ambiente

Factores sociales, propios del entorno, pueden ser un factor de riesgo, como por ejemplo: nivel socioeconómico bajo o vivir en un vecindario con un entorno social poco saludable o poco seguro, y la posibilidad de acceder fácilmente a comidas rápidas no saludables^{105,111}.

Raza o etnia

Existe una incidencia mayor de obesidad entre ciertas razas o grupos étnicos. En los Estados Unidos, la obesidad es más frecuente en las mujeres afroamericanas y de origen latino que en las mujeres blancas. Entre los hombres estadounidenses, los de origen latino se ven afectados con mayor frecuencia. En los niños, ser afroamericano, de origen latino o estadounidense nativo aumenta el riesgo de obesidad¹¹¹.

Desequilibrios hormonales y ciertos medicamentos

Patologías como el hipotiroidismo y la enfermedad de Cushing, aumentan el riesgo de obesidad. Muchos fármacos utilizados para tratar trastornos comunes favorecen el aumento de peso. Entre estos fármacos se encuentran algunos utilizados para tratar trastornos psiquiátricos como la depresión (antidepresivos), algunos fármacos utilizados para tratar las convulsiones (anticonvulsivos), fármacos utilizados para tratar la hipertensión arterial (antihipertensivos, como los betabloqueantes), los corticosteroides y ciertos fármacos utilizados para tratar la diabetes mellitus¹⁰⁹.

2.2.5.6 Consecuencias

La obesidad constituye un grave problema de salud pública, debido a que es importante factor de riesgo para enfermedades no transmisibles, que son las de mayor carga de morbilidad en el mundo. Un IMC elevado se relaciona con problemas metabólicos, como resistencia a la insulina, dislipidemias, y con ello, una elevación preprandial de los triglicéridos y de los ácidos grasos, disminución de las HDL y elevación de las LDL,

llevando a un aumento del riesgo de ECV⁷¹. El sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo para problemas cardiovasculares, como HTA, coronariopatías y accidente cerebrovascular. El riesgo de diabetes mellitus de tipo 2 aumenta proporcionalmente con la elevación del IMC. Igualmente, un IMC elevado aumenta el riesgo para algunos cánceres y patologías osteoarticulares^{72, 108}.

El 80% de los casos de DM2, el 70% de los cardiovasculares y el 30% de las afecciones de la vesícula biliar, están vinculados con la obesidad. Además, de acuerdo con los autores Flier y Maratos⁷², la obesidad grave puede producir patologías como:

- **Neumopatía:** La obesidad se puede acompañar de diversas anormalidades pulmonares; incluyen disminución de la distensibilidad de la pared torácica, mayor trabajo de respiración, incremento de la ventilación por minuto por aumento del metabolismo y disminución de la capacidad residual funcional y del volumen de reserva espiratorio. También, la obesidad profunda puede acompañarse de apnea hípnic obstructiva y del síndrome de “hipoventilación por obesidad”, en que hay disminución de las respuestas de la respiración hipóxica e hipercápnic.
- **Enfermedades hepatobiliares:** hepatopatía grasa no alcohólica por infiltración de grasa hepática y puede evolucionar a cirrosis y carcinoma hepatocelular. Hay aumento de la secreción biliar de colesterol y mayor incidencia de cálculos, sobre todo de colesterol.
- **Trastornos de la reproducción:** El varón desarrolla hipogonadismo por aumento de tejido adiposo y ginecomastia debido a una disminución de la testosterona plasmática y globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG), y a un aumento de los estrógenos (procedentes de la conversión de los andrógenos suprarrenales en el tejido adiposo). En la mujer se relaciona con oligomenorrea, anovulación e hiperandrogenismo, en relación con el SOP (síndrome de ovario poliquístico). El 40% de las mujeres con SOP son obesas. Es frecuente el aumento de andrógenos, disminución de SHBG, e incremento de la conversión periférica de andrógenos en estrógenos.
- **Enfermedades óseas, articulares y cutáneas:** Alto riesgo de artropatía degenerativa (osteoartritis) por el sobrepeso añadido y la incorrecta alineación

articular. La prevalencia de gota también aumenta. Entre los problemas cutáneos se encuentran la acantosis nigricans con oscurecimiento y engrosamiento de los pliegues cutáneos del cuello, codos y espacios interfalángicos dorsales. La acantosis refleja la gravedad de resistencia a la insulina subyacente y disminuye al adelgazar. La fragilidad de la piel puede aumentar produciendo estrías. En los pliegues es mayor el riesgo de infecciones por hongos o levaduras.

- **Cáncer:** La obesidad en varones conlleva una cifra mayor de mortalidad por cáncer, incluido el de esófago, colon, recto, páncreas, hígado y próstata; la obesidad en mujeres se asocia con una cifra mayor de mortalidad por cáncer de vesícula biliar, conductos biliares, mamas, endometrio, cuello uterino y ovarios. Algunas de estas últimas neoplasias quizá dependan de las cifras mayores de conversión de la androstenediona en estrona en tejido adiposo de obesos. Otros posibles mecanismos son aquellos en los que las concentraciones de hormonas están relacionadas con el estado nutricional, lo que incluye la insulina, leptina, adiponectina e IGF-I.

2.2.5.7 Diagnóstico y evaluación

Tal y como se había mencionado, la forma más común de determinar si una persona tiene sobrepeso u obesidad es calcular su índice de masa corporal (IMC). Como se explicó anteriormente, el IMC es una estimación de la grasa corporal que se obtiene al comparar el peso de una persona con su estatura. Los profesionales de la salud utilizan estos rangos para indicar la situación de una persona en cuanto al peso¹¹². En la Tabla 1, se muestra la clasificación de la OMS en relación con los rangos de IMC y riesgo global de salud.

Tabla 3. Clasificación de obesidad según la OMS.

Clasificación	IMC(Kg/m ²)	Riesgo
Normal	18.5-24.9	Promedio
Sobrepeso	25-29.9	Aumentado
Obesidad grado I	30-34.9	Moderado
Obesidad grado II	35-39.9	Severo
Obesidad grado III	Más de 40	Muy severo

Fuente: Elaboración propia, adaptado de la referencia¹¹².

Un método más confiable y adecuado es la distribución de grasa corporal, el cual incluso, puede ser más importante que la cantidad de grasa total. Para esto se usa la medición del perímetro de cintura, ya sea aisladamente o en relación con el perímetro de la cadera, mediciones ambas muy difundidas por su sencillez, ausencia de costo, fácil aplicabilidad y excelente correlación con la grasa intraabdominal. El riesgo cardiovascular se asocia particularmente a la distribución de la grasa corporal. En la Tabla 2, se resumen los puntos de corte del perímetro de cintura adoptados por la OMS, para predecir riesgo cardiovascular y metabólico.

También pueden emplearse otras medidas antropométricas, como los pliegues cutáneos (bicipital, tricípital, subescapular y suprailíaco), cuya aplicabilidad y exactitud en el paciente adulto obeso es cuestionable, por la variabilidad y dificultad técnica del método en pacientes con mayores grados de obesidad^{105, 112}.

Tabla 4. Indicadores y puntos de corte para la determinación de la obesidad

Perímetro abdominal (cm)	Hombres
<95	Normal
95-101	Riesgo elevado
≥102	Riesgo muy elevado
Perímetro abdominal (cm)	Mujeres
<82	Normal
82-87	Riesgo elevado
≥88	Riesgo muy elevado

Fuente: Elaboración propia con base a referencia¹⁰⁵.

Como parte del diagnóstico, es importante realizar exámenes de laboratorio y complementarios, los cuales tienen como objetivo detectar factores causales, investigar comorbilidad asociada a la obesidad, estimar composición corporal y evaluar la capacidad funcional del paciente. De acuerdo con Perea et al.¹¹², dentro de los exámenes se destacan los siguientes:

- a) Hemograma-VHS, orina completa, perfil bioquímico, perfil lipídico, TSH, T4 libre, T3, insulinemia basal y electrocardiograma de reposo.
- b) En casos específicos puede ser recomendable realizar además una curva de tolerancia a glucosa con insulinemia (al menos basal y segunda hora), electrocardiograma de esfuerzo, calorimetría indirecta para medir gasto energético de reposo, cortisol libre urinario si se sospecha síndrome de Cushing, índice de andrógenos libres en casos de hirsutismo, ecotomografía de abdomen para descartar hígado graso, polisomnografía para descartar apnea del sueño.
- c) En casos excepcionales se puede solicitar tomografía axial computada o resonancia nuclear magnética ante la sospecha de un tumor del sistema nervioso central o estudio genético para descartar eventuales genopatías asociadas a obesidad.
- d) Para medir composición corporal en clínica se pueden utilizar la densitometría de cuerpo entero en equipos DEXA.

En la evaluación, se deben tomar en cuenta, a su vez, factores etiológicos y condicionantes de la obesidad, antecedentes mórbidos y familiares y patologías asociadas. Entre los antecedentes debe investigarse hipertensión arterial y otras enfermedades cardiovasculares, endocrinopatías, dislipidemias, diabetes mellitus tipo 2, colelitiasis, patología hepática, apnea del sueño, cáncer, patología osteoarticular, patología psiquiátrica entre otras. Es relevante, también, evaluar hábitos del paciente, como por ejemplo el tabaquismo, el grado de actividad o sedentarismo, y la capacidad del individuo para tolerar la indicación de ejercicio como parte del plan terapéutico.

Por otra parte, debe interrogarse por el uso de medicamentos que pueden influir en la variación del peso corporal, tales como corticoesteroides y otros tratamientos hormonales, antidepresivos, antipsicóticos, hipoglicemiantes, diuréticos, betabloqueadores, anorexígenos, antihistamínicos, entre otros¹¹².

En la historia clínica, es de especial importancia obtener información sobre la evolución de la adquisición del peso corporal, esto con el objetivo de establecer la edad de inicio de la obesidad, las fluctuaciones del peso corporal, sea espontáneas o relacionadas con tratamientos y factores desencadenantes del aumento de peso. De igual importancia resulta desarrollar una breve historia alimentaria interrogando por la presencia o ausencia de

desayuno, tipo de alimentos consumidos y patrones alterados de alimentación, como el comer nocturno, picoteos entre comidas o ingerir grandes cantidades de alimentos, definidos como atracones de comida. En este aspecto, puede ser de especial interés contar con la colaboración de un profesional nutricionista para el desarrollo de una encuesta de alimentación completa.

Por último y no menos importante, se debe dimensionar el nivel educacional, situación laboral, entorno familiar y social, motivaciones para el tratamiento, antecedentes de trastornos emocionales y patología siquiátrica, incluyendo trastornos de la conducta alimentaria¹¹³. Cabe destacar la gran prevalencia de trastornos depresivos que están presentes en aquellos pacientes que consultan por obesidad, llegando a comprometer cerca de 60% de los casos, lo que adquiere mucha relevancia en la medida que la enfermedad depresiva representa por sí sola un riesgo cardiovascular significativo¹¹³.

2.2.5.8 Tratamiento no farmacológico

Al igual que con otras enfermedades crónicas, el tratamiento inicial del sobrepeso y la obesidad hace hincapié en la nutrición sostenible, la actividad física y los cambios de comportamiento que han demostrado reducir el peso y disminuir el riesgo cardiometabólico¹¹⁴.

Manejo nutricional

Para perder peso es necesario inducir un balance energético negativo, es decir, que el gasto energético supere a la ingesta de energía. Esto se logra mediante dietas con un aporte calórico inferior a los requerimientos energéticos del individuo (hipocalóricas) asociado a otros cambios en el estilo de vida, que promuevan la mantención de un peso médicamente aceptable. Adicionalmente, la terapia nutricional contribuye a corregir las alteraciones metabólicas frecuentemente asociadas a la obesidad, tales como hiperglicemia, hiperinsulinemia, dislipidemias e hiperuricemia, además de disminuir las cifras de presión arterial⁷¹.

De acuerdo con Manrique et al¹¹³, estas dietas hipocalóricas deben estar adaptadas a las necesidades calóricas de cada paciente y totalmente dependientes de su masa corporal, sexo, edad y actividad física, a su capacidad económica y a la disponibilidad de alimentos.

Debe estructurarse en forma equilibrada y variada, de acuerdo con los hábitos y preferencias culinarias individuales.

Los profesionales en nutrición estiman los requerimientos nutricionales a través de la Tasa Metabólica Basal (TMB), calculada a partir de ecuaciones como la de Harris-Benedict o las de la OMS-FAO. Sin embargo, estas tienden a sobreestimar el gasto energético; por lo que lo más recomendable es estimar la TMB estándar de 20-25 kcal/kg peso ideal. El valor obtenido se puede multiplicar por los factores de actividad física diaria sugeridos para la población general de acuerdo con los patrones de actividad física:

- Sedentaria: TMB*1,39
- Ligera: TBM*1,4-1,69
- Moderada: TBM*1,7-1,99
- Intensa: TBM*2,0-2,4

Actividad Física

Un metaanálisis de ensayos aleatorios controlados realizado por la International Cochrane Collaboration, encontró que el ejercicio combinado con dieta hipocalórica resulta en una mayor reducción de peso que la dieta aislada. La meta en el descenso de peso es la pérdida del tejido adiposo, pero en la mayoría de los casos, aunque la dieta no sea muy estricta, también se presenta pérdida de tejido muscular. Por ello es importante promover el ejercicio en el obeso, para que la disminución de peso sea a costa de la magnitud del tejido adiposo más que del tejido muscular¹¹⁵.

La actividad física moderada que se practica con consecuencia es el mejor predictor del mantenimiento del peso en el largo plazo. En estudios aleatorios se ha encontrado que los individuos que hacen una dieta hipoenergética y además realizan ejercicio en forma constante, tienen mayor probabilidad de mantener la pérdida de peso que aquellos que solamente siguen una dieta determinada¹¹⁴.

Además de su papel en el mantenimiento del peso corporal, la actividad física tiene una función importante en el tratamiento de la obesidad. Las áreas fundamentales en las cuales la actividad física contribuye a un manejo de la obesidad seguro y efectivo, se relacionan con sus efectos sobre el balance energético, la composición corporal, el estado de ánimo y

otros parámetros psicológicos, la calidad de vida, el riesgo de enfermedad, la adherencia al manejo de peso, y la distribución de la grasa corporal en sujetos obesos y no obesos.

El diseño de un programa de ejercicio físico para una persona obesa debe ser escalonado, es decir, de menor actividad a mayor actividad. Partiendo de esta premisa, debe iniciarse con la práctica de ejercicio moderado durante 150 minutos a la semana, es decir, sesiones de 30 minutos repartidas en cinco días a la semana. Esto es suficiente para empezar a perder peso, pero no para mantener el ritmo de una pérdida constante, por lo que al poco tiempo habrá que incrementar el tiempo dedicado al ejercicio físico a 300 minutos por semana, es decir, una hora al día durante cinco días¹¹⁵.

Psicoterapia

Indiscutiblemente, la autoestima, y otros aspectos psicosociales, juegan un papel decisivo en la producción y mantenimiento de la obesidad. En el estudio realizado por García y Ortega¹¹⁶, los principales elementos que sobresalieron en el análisis psicológico, están relacionados con el sentimiento de ser diferente, la afectación de las burlas por parte de los otros niños, la inseguridad, sensación de no ser querido, dificultades en la comunicación y en el contacto social, dependencia, sentimiento de vergüenza y limitaciones en las actividades de la vida diaria y de ocio por la presencia de obesidad, sentimiento de inferioridad y de exclusión.

Por lo tanto, un abordaje cognitivo-motivacional, forma parte del manejo multidisciplinario en el sobrepeso y la obesidad. El profesional responsable de la terapia ayuda a desarrollar habilidades de afrontamiento, promover la confianza, asertividad, manejo del estrés, y busca también ayudar y guiar al paciente a comprometerse a reconocer los problemas de salud asociados a la obesidad, y con ello las acciones encaminadas a realizar el cambio¹¹⁶.

2.2.5.9 Tratamiento farmacológico

Las intervenciones en el estilo de vida incluyen la restricción calórica o el control de las porciones, pero por sí solas muchas veces son insuficientes para lograr el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo. Muchos pacientes no logran una pérdida de peso clínicamente significativa (5-10%) en un período de 6 meses, y por lo tanto no hay una mejora y un control en la aparición de comorbilidades asociadas con la obesidad.

La farmacoterapia se recomienda en casos de ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidades, o $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) y la cirugía bariátrica ($> 35 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidades o $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$). El tratamiento debe estar acompañado de modificaciones en la ingesta de alimentos y aumento de la actividad física cuando sea posible¹¹⁴.

En dos metanálisis de ensayos aleatorizados que comparan la terapia farmacológica con el placebo, todas las intervenciones con fármacos activos son eficaces para reducir el peso en comparación con el placebo. Sin embargo, muchos de los ensayos en los metanálisis tienen serias limitaciones, como la corta duración del estudio, las altas tasas de deserción, la heterogeneidad y la notificación inadecuada de resultados clínicos importantes (p. ej., resultados cardiovasculares) Además, hay pocos ensayos directos que comparen las terapias individuales, y no está claro si las personas que no responden a un agente farmacológico responderán a otro¹¹⁷⁻¹¹⁸.

Cuando se ha tomado la decisión de iniciar una terapia farmacológica, se debe tener en cuenta las comorbilidades del paciente, las contraindicaciones, las preferencias del paciente, la cobertura y el costo del seguro y los posibles efectos adversos¹¹⁷. Las opciones farmacológicas para el tratamiento de la obesidad incluyen:

- Agonistas del receptor GLP-1: Semaglutina, Liraglutida.
- Inhibidor de la lipasa pancreática: Orlistat.
- Simpaticomiméticos o anorexizantes: Fentermina, Benzfetamina, Fendimetrazina, Dietilpropión.
- Combinación de fentermina y topiramato (liberación prolongada).
- Combinación de bupropión y naltrexona (liberación prolongada).

2.2.5.9.1 Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1)

Los péptidos de incretina (péptido similar al glucagón 1, GLP-1) y polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa, también llamado polipéptido inhibidor gástrico (GIP), son péptidos gastrointestinales que estimulan la secreción de insulina dependiente de glucosa. GLP-1 también inhibe la liberación de glucagón y el vaciamiento gástrico. Los agonistas del receptor de GLP-1 se unen al receptor de GLP-1 y estimulan la liberación de insulina dependiente de glucosa de los islotes pancreáticos. Los agonistas del receptor de GLP-1 se aprobaron inicialmente para el tratamiento de la diabetes tipo 2, sin embargo, uno

de los mecanismos por los que los agonistas del receptor de GLP-1 mejoran la glucemia en la diabetes se debe a su capacidad para inducir la pérdida de peso¹¹⁹.

La FDA ha aprobado dos agonistas del receptor de GLP-1 para el tratamiento de la obesidad en los Estados Unidos: semaglutida y liraglutida. Ambos administrados por inyección subcutánea. Para pacientes con o sin diabetes mellitus, se sugieren estos agentes como farmacoterapia preferida de primera línea para el tratamiento de la obesidad, sin embargo de acuerdo con varios estudios, se prefiere el tratamiento con semaglutida en lugar de liraglutida ; ya que la administración de semaglutida es una vez a la semana en lugar de una vez al día, y la semaglutida tiene mayor eficacia para la pérdida de peso que la liraglutida. Con respecto a individuos obesos con diabetes en particular, los efectos secundarios, la necesidad de inyecciones y el costo se equilibran con una mejor glucemia y pérdida de peso¹¹⁷.

Semaglutida

La semaglutida es un agonista del receptor de GLP-1 de acción prolongada que se puede administrar por vía subcutánea una vez a la semana para el tratamiento de la obesidad. Ha demostrado eficacia en la pérdida de peso en ensayos que involucran a pacientes con y sin diabetes tipo 2 En los Estados Unidos, tanto las preparaciones orales como las inyectables están aprobadas para el tratamiento de la diabetes tipo 2, mientras que solo la forma inyectable está aprobada para el tratamiento de la obesidad¹¹⁹⁻¹²¹.

A su vez, se ha comprobado que reduce los principales eventos de enfermedades cardiovasculares en adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida o enfermedad renal crónica, aunque la dosis de semaglutida utilizada fue más baja que la dosis recomendada para la pérdida de peso (0,5 y 1,0 versus 2,4 mg)¹¹².

Posología y contraindicaciones

La semaglutida se administra por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo una vez a la semana. La dosis inicial es de 0,25 mg una vez a la semana durante cuatro semanas. La dosis se aumenta a intervalos de cuatro semanas (0,5, 1, 1,7, 2,4 mg) hasta la dosis recomendada de 2,4 mg una vez a la semana Si no se tolera el aumento de la dosis debido a los efectos secundarios, el aumento de la dosis se puede retrasar otras cuatro semanas. Se continua la dosis máxima tolerada si se consigue el objetivo de pérdida

de peso, aunque no hay datos sobre la eficacia de dosis inferiores a la dosis recomendada en pacientes sin diabetes¹²⁰.

La semaglutida está contraindicada durante el embarazo y en pacientes con antecedentes personales de pancreatitis o antecedentes personales o familiares de cáncer medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple 2A o 2B. Además, para los pacientes que toman semaglutida junto con insulina o un secretagogo de insulina (p. ej., una sulfonilurea), se debe controlar la glucosa en sangre y puede ser necesaria una reducción de la dosis de insulina o sulfonilurea para evitar la hipoglucemia. Se han notificado casos raros de angioedema y anafilaxia con semaglutida. Los pacientes con retinopatía diabética deben ser monitoreados por posibles complicaciones¹²².

Efectos adversos

Al igual que con otros agonistas del receptor de GLP-1, los efectos adversos son comunes; los principales efectos adversos son gastrointestinales, como náuseas, diarrea y vómitos. Según Wilding et al.¹¹⁹, estos efectos adversos fueron generalmente de leves a moderados y, para la mayoría de los pacientes, mejoraron con el tiempo.

Liraglutida

La liraglutida de 3,0 mg (nombre comercial Saxenda) fue aprobada por la FDA en diciembre de 2014 para la obesidad en adultos y tiene eficacia comprobada en adolescentes de 12 a <18 años. Este fármaco es un análogo del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) que activa el receptor GLP-1. En estudios con animales, la administración periférica de liraglutida da como resultado la absorción en regiones específicas del cerebro que regulan el apetito, incluidos el hipotálamo y el tronco encefálico¹²³.

En pacientes considerados con sobrepeso o con obesidad, se trata con liraglutida a la dosis máxima (3 mg diarios) para lograr la máxima pérdida de peso. Para los pacientes que no pueden tolerar esta dosis, se pueden usar dosis más bajas siempre que se logre una pérdida de peso de ≥ 4 por ciento a las 16 semanas. Además, en individuos que presenten también diabetes tipo 2, se debe monitorear el control glucémico y la pérdida de peso¹¹⁷.

Con respecto a su efectividad, en los ensayos de diabetes, la liraglutida (1,8 o 3 mg diarios) se asoció con una reducción significativa del peso (2 a 4 kg) en comparación con el

placebo o la glimepirida. También se ha informado pérdida de peso en pacientes sin diabetes que recibieron liraglutida. Se ha demostrado también, que liraglutida reduce los principales eventos de enfermedades cardiovasculares en adultos con diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares preexistentes. La dosis de liraglutida utilizada fue inferior a la dosis recomendada para la pérdida de peso (1,8 frente a 3 mg). No se han estudiado los resultados cardiovasculares con liraglutida en personas con obesidad que no tienen diabetes¹²⁴.

Posología y contraindicaciones

La liraglutida se administra por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo una vez al día. La dosis inicial es de 0,6 mg al día durante una semana. La dosis se aumenta a intervalos semanales (1,2, 1,8, 2,4, 3 mg) hasta la dosis recomendada de 3mg . Se considera una titulación de dosis más lenta si la liraglutida es mal tolerada (p. ej., náuseas, vómitos). Además, se mantiene al paciente con la dosis máxima tolerada (si es menor que el objetivo de 3 mg); sí se logra la pérdida de peso objetivo con esa dosis. Los datos que demuestran beneficios a largo plazo (> 3 años) con respecto a la pérdida de peso sostenida son escasos¹²³.

Este fármaco está contraindicado durante el embarazo y en pacientes con antecedentes personales de pancreatitis, o antecedentes personales o familiares de cáncer medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple. Además, para los pacientes que toman liraglutida junto con insulina o un secretagogo de insulina (por ejemplo, una sulfonilurea), se debe controlar la glucosa en sangre y puede ser necesaria una reducción de la dosis de insulina o sulfonilurea para evitar la hipoglucemia¹¹⁷.

Eventos adversos

Los efectos secundarios gastrointestinales, que incluyen náuseas y vómitos, son comunes. En los ensayos descritos anteriormente, las dos dosis más altas de liraglutida (2,4, 3 mg) son más altas que las evaluadas previamente para el tratamiento de la diabetes, y una mayor proporción de pacientes que tomaron estas dosis informaron náuseas (37 a 47 por ciento en comparación con 5 a 15 por ciento con placebo) y vómitos (12 a 16 por ciento en comparación con 2 a 4 por ciento con placebo). Por lo tanto, la pérdida de peso puede

deberse, en parte, a los efectos secundarios gastrointestinales directamente a la supresión del apetito¹²⁰.

Otros efectos secundarios incluyen diarrea, niveles bajos de azúcar en la sangre y anorexia. Los efectos secundarios graves, pero menos comunes, incluyen pancreatitis, enfermedad de la vesícula biliar e insuficiencia renal. En un ensayo, la pancreatitis, aunque rara, ocurrió con mayor frecuencia con el tratamiento con liraglutida (10 casos en el grupo de liraglutida versus dos casos con placebo)¹²⁵.

2.2.5.9.2 Inhibidor de la lipasa pancreática

Orlistat

Orlistat altera la digestión de grasas al inhibir las lipasas pancreáticas. Por lo tanto, la grasa no se hidroliza por completo y aumenta la excreción fecal de grasa. En personas normales que consumen una dieta que contiene un 30 por ciento de grasa, el orlistat provoca un aumento dependiente de la dosis en la excreción de grasa fecal, lo que inhibe la absorción de aproximadamente el 25 al 30 por ciento de las calorías ingeridas en forma de grasa¹²⁶.

Varios ensayos respaldan la eficacia de orlistat para la pérdida y el mantenimiento del peso. Además de promover la pérdida de peso y mantener el peso perdido, se ha demostrado que mejora la sensibilidad a la insulina y reduce los niveles de glucosa en suero. En pacientes con obesidad y DT2, con o sin tratamiento con insulina, orlistat mejoró el control glucémico, determinado a través de los niveles séricos de glucosa en sangre y las mediciones de hemoglobina A1c (HbA1c), y redujo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), los triglicéridos y la apolipoproteína Niveles B¹¹⁸.
¹²⁷.

A su vez, en pacientes hipertensos, orlistat mejora la presión arterial (probablemente debido a la pérdida de peso), como lo ilustran los hallazgos de un metanálisis en el que compararon orlistat con placebo en pacientes con obesidad e hipertensión¹²⁸.

Posología y contraindicaciones

Este fármaco se proporciona en cápsulas de 120 mg. La dosis recomendada es de 120 mg tres veces al día. Una versión de venta libre de dosis más baja (60 mg) está aprobada y disponible en algunos países, incluido Estados Unidos.

Orlistat está contraindicado en el embarazo, no debe usarse tampoco en pacientes con malabsorción crónica, colestasis o antecedentes de cálculos de oxalato de calcio¹¹⁴.

Efectos adversos

Los efectos secundarios predominantes de la terapia con orlistat son gastrointestinales, incluidos calambres intestinales, flatulencia, incontinencia fecal, manchas aceitosas y flatulencia con secreción. Estos síntomas suelen ser de leves a moderados y disminuyen en frecuencia cuanto más tiempo se continúa con el medicamento¹²⁶.

Orlistat puede reducir la absorción de las vitaminas liposolubles A, D, E y K, lo que puede mitigarse con la administración separada de suplementos vitamínicos. De manera similar, la malabsorción de grasas inducida por orlistat puede provocar la unión del calcio entérico. Cuando hay menos calcio disponible en la luz intestinal para unirse al oxalato, aumenta la absorción intestinal de oxalato y la excreción urinaria de oxalato. El oxalato libre puede depositarse en el parénquima renal, lo que provoca una lesión renal aguda¹².

2.2.5.9.3 Medicamentos simpaticomiméticos

La anfetamina constituye el fármaco prototipo de este grupo de compuestos (de allí que se les vincule de manera implícita a todos sus derivados con el desarrollo de adicción). La modificación química del esqueleto estructural de la β -feniletilamina permite la obtención de una amplia gama de compuestos con diversas respuestas farmacológicas. En general, estos fármacos promueven la reducción de peso corporal, principalmente por la disminución de la ingesta de comida por retardar la necesidad de ingerir alimentos o por promover la saciedad.

Todos estos agentes farmacológicos se absorben rápidamente después de la administración oral y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en una o dos horas. Sus semividas plasmáticas son cortas; se metabolizan a productos inactivos en el hígado. La principal ruta de eliminación es a través de los riñones¹²⁹.

Los medicamentos simpaticomiméticos disponibles (fentermina, dietilpropión, benzfetamina y fendimetrazina) solo están aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) para el tratamiento a corto plazo (hasta 12 semanas) de la obesidad debido a sus posibles efectos secundarios, potencial de abuso, duración limitada de uso y vigilancia regulatoria¹¹⁴.

Posología y contraindicaciones

A continuación, se mencionan la posología de dos de los fármacos con mayor prescripción de esta familia: la fentermina y el dietilpropión.

La Fentermina es un inhibidor del apetito, que actúa liberando noradrenalina y dopamina, químicamente similar a anfetamina. Aprobado en EE.UU para uso a corto plazo y retirado de Europa. Su dosis varía entre 15 – 30mg diarios; con una baja de peso promedio de 3,6 kg sobre el placebo en monoterapia.

El dietilpropión, otro simpaticomimético y derivado del bupropión, también es un fármaco a corto plazo aprobado para tratar la obesidad. La dosis establecida es de 75mg; el promedio de disminución de peso es aproximadamente 10kg en los primeros 3 meses¹³⁰.

Los agentes simpaticomiméticos están contraindicados en personas con hipertensión no controlada, ECV conocida (p. ej., enfermedad de las arterias coronarias, accidente cerebrovascular, arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva), hipertiroidismo, glaucoma o exposición a inhibidores de la monoaminoxidasa durante o dentro de los 14 días posteriores a la administración. Se debe tener precaución en pacientes con hipertensión pulmonar.o en pacientes con antecedentes de abuso de drogas¹²⁶.

Con respecto al último punto expuesto, la fentermina y el dietilpropión son medicamentos de la Lista IV, una clasificación reglamentaria que sugiere potencial de abuso, aunque la tasa real observada es muy baja. La benzfetamina y la fendimetrazina son drogas de la Lista III. Estos medicamentos están aprobados solo para administración a corto plazo, lo que se interpreta ampliamente como hasta 12 semanas. Se han utilizado en combinación con otros fármacos; sin embargo, la fentermina (como agente único) sigue siendo el fármaco para bajar de peso más recetado, y la tasa de abuso observada con este fármaco es baja¹¹⁷.

Efectos adversos

Todos los medicamentos simpaticomiméticos pueden aumentar la frecuencia cardíaca y con ello influir en incrementos de la presión arterial; causar insomnio, boca seca, estreñimiento, cefalea y nerviosismo¹³⁰.

2.2.5.9.4 Medicamentos combinados

Debido a que la regulación de la ingesta de alimentos está controlada por varias vías, se planteó la hipótesis de que la combinación de dos medicamentos con diferentes mecanismos de acción podría mejorar la eficacia (y la tolerabilidad si se usan en dosis más bajas) en comparación con la terapia con un solo medicamento.

Fentermina y topiramato

En 2012, la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) aprobó una preparación de fentermina y topiramato (fcomercializado como Qsymia) de liberación prolongada (en una cápsula) para adultos con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² o con un IMC ≥ 27 kg/m² con al menos una comorbilidad relacionada con el peso (p. ej., hipertensión, diabetes, dislipidemia). Fentermina-topiramato se recomienda para pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (hipertensión o enfermedad coronaria), pero es un agente apropiado para personas con obesidad que no tienen enfermedad cardiovascular y para quienes la terapia con péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) no es adecuada, accesible o tolerada¹²⁶.

Su eficacia es respaldada por varios estudios, de acuerdo con Jones y Bloom¹³¹, los datos de pérdida de peso con fentermina/topiramato son impresionantes, con una reducción del peso corporal del 6,6 % después de la sustracción del placebo a la dosis aprobada de 7,5 mg de fentermina/46 mg de topiramato. También se observaron reducciones modestas en la presión arterial sistólica y diastólica de 2,3 y 0,7 mmHg, respectivamente. Una dosis más alta de 15 mg de fentermina/92 mg de topiramato mostró una reducción de peso mejorada del 9,3% mejor que el placebo¹³¹.

Posología y contraindicaciones

La dosis inicial de esta combinación de fármacos es de 3,75/23 mg durante 14 días, seguida de 7,5/46 mg a partir de entonces. Si después de 12 semanas no se logra una

pérdida del 3 % del peso corporal inicial, la dosis puede aumentarse a 11,25/69 mg durante 14 días y luego a 15/92 mg al día (tabla 2) Si una persona no pierde el 5 por ciento del peso corporal después de 12 semanas con la dosis más alta, la fentermina-topiramato debe suspenderse gradualmente, disminuyendo la dosis durante al menos una semana, tomando la dosis en días alternos, ya que la suspensión abrupta de topiramato puede causar convulsiones¹³⁰.

Fentermina/topiramato está contraindicado durante el embarazo debido a un mayor riesgo de hendiduras orofaciales en los bebés expuestos a la combinación de medicamentos durante el primer trimestre del embarazo. Las mujeres en edad fértil deben hacerse una prueba de embarazo antes de comenzar a tomar este medicamento y luego una vez al mes. También está contraindicado en pacientes con hipertiroidismo o glaucoma y en pacientes que hayan tomado inhibidores de la monoaminoxidasa en los últimos 14 días. Debido a que el topiramato puede producir cálculos renales, esta preparación combinada debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de cálculos renales.

Se alienta a los médicos que prescriben fentermina-topiramato a inscribirse en una Estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS), que incluye un módulo de capacitación formal en línea o impreso, que detalla la información de seguridad. Las farmacias que dispensan el medicamento requieren certificación, lo que implica identificar un representante para supervisar el programa REMS y proporcionar a los pacientes una guía y un folleto de medicamentos, cada vez que se dispensa el medicamento, detallando los riesgos de anomalías congénitas¹²⁶.

Efectos adversos

Los eventos adversos más comunes son sequedad de boca, estreñimiento, parestesia y mareos. Las dosis más altas se relacionan con la incidencia de eventos adversos psiquiátricos (p. ej., depresión, ansiedad) y cognitivos (p. ej., alteración de la atención) y efectos cardiovasculares¹³¹.

Bupropión-naltrexona

La combinación de bupropión-naltrexona fue aprobada por la FDA en septiembre de 2014 como complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con IMC ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m² en presencia de al menos un peso-comorbilidad relacionada. El bupropión es un

inhibidor de la recaptación de dopamina que se utiliza para el tratamiento de la depresión y para dejar de fumar. La naltrexona es un antagonista de los receptores de opioides que se usa para tratar la dependencia del alcohol y los opioides¹²⁶.

La justificación de su combinación proviene de estudios en animales en los que la terapia de combinación utilizó la capacidad del bupropión para estimular las neuronas hipotalámicas de pro-opiomelanocortina (POMC) mientras simultáneamente bloqueaba la autoinhibición de pro-opiomelanocortina mediada por opioides con naltrexona. Los datos preclínicos adicionales indicaron la sinergia de estos fármacos en las áreas de dopamina del cerebro medio para reducir la ingesta de alimentos.

Esta combinación de fármacos, generalmente no se usa como terapia farmacológica de primera línea debido a la incertidumbre acerca de la seguridad cardiovascular, pero puede considerarse para pacientes en quienes la terapia con agonistas de GLP-1 no es adecuada, accesible o tolerada. Sin embargo, el bupropión-naltrexona podría ser una opción razonable para un individuo que fuma, tiene obesidad y desea una terapia farmacológica para el tratamiento de ambos¹³¹.

Además, la combinación puede tener un beneficio para las personas con un consumo calórico excesivo debido al consumo de alcohol dada la indicación independiente de naltrexona para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol. No obstante, se debe evitar el uso de bupropión/naltrexona en personas con riesgo de abstinencia de alcohol y convulsiones debido a la posibilidad de que el bupropión reduzca el umbral de convulsiones¹¹⁷.

De acuerdo con cuatro ensayos multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo de 56 semanas (CONTRAVE Obesity Research: COR-I, COR-II, COR-BMOD y COR-Diabetes), para evaluar el efecto de bupropión/naltrexona junto con el estilo de vida. en comparación con el placebo, se ha demostrado que la combinación de bupropión y naltrexona reduce el peso aproximadamente entre un 4 y un 5 por ciento¹²⁶.

Posología y contraindicaciones

La dosis inicial es una tableta (8 mg de naltrexona y 90 mg de bupropión) al día. Después de una semana, la dosis se aumenta a una tableta dos veces al día y, en la cuarta

semana, a dos tabletas dos veces al día. Se recomienda ajustar la dosis o evitarla en pacientes con insuficiencia renal o hepática, según la gravedad.

Las contraindicaciones incluyen embarazo, hipertensión no controlada, trastornos convulsivos, trastornos alimentarios, uso de otros productos que contienen bupropión, uso crónico de opioides, disfunción hepática grave y uso dentro de los 14 días posteriores a la toma de inhibidores de la monoaminoxidasa¹³⁰.

Efectos adversos

Los efectos secundarios más comunes del bupropión/naltrexona incluyen náuseas/vómitos, estreñimiento, dolor de cabeza, mareos, insomnio y boca seca. Las interacciones con medicamentos incluyen inhibidores de la MAO (uso durante o dentro de los 14 días posteriores a la administración), opioides y agonistas de opioides (incluidos los agonistas parciales), que son inactivos en presencia de naltrexona y la suspensión abrupta de alcohol, benzodiazepinas, barbitúricos o medicamentos antiepilépticos que pueden aumentar riesgo de convulsiones. El bupropión/naltrexona debe evitarse en pacientes con hipertensión no controlada, antecedentes de convulsiones, antecedentes de bulimia o anorexia nerviosa y en personas que toman narcóticos para controlar el dolor.

La FDA recomienda monitorear a los pacientes para detectar el empeoramiento o la aparición de pensamientos o conductas suicidas. Las mujeres en edad fértil deben hacerse una prueba de embarazo antes de comenzar a tomar el medicamento y usar métodos anticonceptivos mientras lo toman¹²⁶.

2.2.5.9.5 Tratamiento con suplementos dietéticos

De acuerdo con Vásquez y Vanegas³⁹, en el año 1994, el Congreso de los Estados Unidos de Norteamérica, definió el término “suplemento dietético” como un producto que se consume por vía oral, que contiene “un ingrediente dietético”, destinado a complementar la dieta. Los ingredientes dietéticos en estos productos pueden incluir: vitaminas, minerales, hierbas, otros productos botánicos, aminoácidos y sustancias como enzimas, tejidos orgánicos y metabolitos. Estos también pueden ser extractos o concentrados y estar disponibles en muchas formas como: pastillas, geles, barras, cápsulas, líquidos o polvo.

Según Espinosa¹³², estos suplementos son cada día más apreciados y demandados en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad; pues no solo reducen el nivel de grasa en el cuerpo, sino que también incrementan los niveles y la disponibilidad de energía, aumentando el movimiento de sangre, oxígeno y nutrientes hacia los músculos; colaboran a un mayor rendimiento típico, originando que el organismo desarrolle mayores niveles de termogenina y disminuyen el apetito al dirigir el flujo sanguíneo fuera del estómago, reduciendo la sensación de hambre.

La autora anterior continúa explicando que, existen cinco grupos de productos naturales que se reconocen como coadyuvantes del sobrepeso y la obesidad según su mecanismo de acción:

- Aumento de la lipólisis/termogénesis.
- Inhibición del apetito/aumento de la sensación de saciedad.
- Mejora en la retención de líquidos con drenantes/depurativos.
- Interferencia en la absorción de grasas.
- Control de la ansiedad/ingesta compulsiva¹³².

Los suplementos naturales, que cumplen con calidad y eficacia, se denominan también fitofármacos, debido a que son medicamentos que contienen como principio activo compuestos de plantas, partes de plantas, ingredientes vegetales o bien, preparaciones obtenidas a partir de ellas. La OMS define a los fitofármacos como productos obtenidos por procesos tecnológicamente adecuados, empleando exclusivamente materias primas vegetales, con finalidad profiláctica, curativa, paliativa o para fines de diagnóstico. Se caracteriza por el conocimiento de su eficacia y de los riesgos de su uso, así como para la reproducibilidad y la constancia de su calidad.

La utilización de estos productos con fines terapéuticos se conoce como fitoterapia. Esta se define como la ciencia que estudia los productos vegetales con una finalidad terapéutica, ya sea para prevenir, curar o paliar enfermedades, sean leves o moderadas. También puede ser utilizada en el tratamiento de enfermedades crónicas, tanto como tratamiento único o como coadyuvante. Se ha utilizado desde los orígenes de la civilización en consecuencia de la relación directa entre el hombre y la naturaleza, logrando diferenciar

las plantas que curan de las que matan, transmitiendo esta información de generación en generación. En la actualidad, no existe duda sobre el uso y la importancia que tienen las plantas, por lo que se puede decir que constituyen un arsenal de sustancias biológicamente activas¹³³.

A diferencia de la medicina sintética o convencional, la fitoterapia utiliza matrices vegetales complejas. Estas se constituyen plantas enteras, partes de ellas (hojas, raíces, frutos entre otras), y también productos de éstos, resultados de tratamientos directos con algún disolvente o medio que concentre los compuestos afines y facilite su administración, son los llamados extractos. En cualquier caso, en esta matriz compleja se encuentra una variedad de compuestos de diferente naturaleza química, a esta mezcla se la llama fitocomplejo¹³³⁻¹³⁴.

Estas sustancias activas son llamadas técnicamente metabolitos secundarios y se refieren a las sustancias que son el producto secundario de la fotosíntesis y que intervienen en procesos vegetales como la defensa frente a patógenos, y protección a los rayos ultravioleta (UV), entre otros. La mezcla de metabolitos secundarios es única para cada especie, puesto que su biosíntesis se rige principalmente por la genética vegetal, pero también influyen la fisiología, el estrés, la procedencia geográfica y condiciones de recolección del vegetal, entre otros factores¹³⁴.

Con la finalidad de brindar información sobre algunas plantas que se comercializan como productos naturales de uso frecuente en el tratamiento de obesidad y sobrepeso, en este trabajo se presentan las tres especies de interés

2.2.6 Descripción y farmacología de *Garcinia cambogia*

La *Garcinia gummi-gutta*, aunque más conocida por su antiguo nombre científico *Garcinia cambogia* y conocida como tamarindo malabar. Es una especie nativa del sur de la India que se encuentra distribuida en Sri Lanka y Nepal, aunque también se ha introducido en otras regiones tropicales y subtropicales de Asia, incluyendo China, Malasia y Filipinas. Las características morfológicas de este árbol incluyen pequeño tamaño, de copa redondeada y ramas caídas con hojas compuestas de forma elíptica, brillantes y de color verde oscuro, sus frutos son grandes, tienen forma ovoidea o globular, aplastados, que

asemejan una pequeña calabaza (ver figura 8); tienen un pericarpio grueso y de color amarillo o anaranjado; las semillas están dentro del fruto cuyo sabor es ácido y dulce¹³⁵.

Figura 8. Frutos de *Garcinia cambogia*



Fuente: Imagen tomada de referencia¹³⁵.

Clasificación botánica

- Reino: Plantae.
- División: Angiospermae.
- Clase: Magnoliopsida.
- Orden: Malpighiales.
- Familia: Clusiaceae / Guttiferae.
- Género: *Garcinia*.
- Especie: *cambogia* (Gaertn) Desr¹³⁶.

Farmacología

En esta planta se han identificado varios fitoquímicos, incluidos flavonoides y ácidos orgánicos. Entre todos los tipos de ácidos orgánicos, el ácido hidroxícítrico (HCA, por sus siglas en inglés) o más específicamente el ácido (-)-hidroxícítrico se ha reconocido como un complemento potencial para el control del peso y como agente antiobesidad. Su concentración, se encuentra principalmente en la pulpa y la corteza del fruto, sin embargo, la parte del fruto con mayores propiedades terapéuticas es la corteza, ya que tiene un alto

contenido de ácido hidroxycítrico (HCA). Asimismo, los componentes flavónicos actúan en la síntesis de colesterol y disminución de la hiperlipidemia¹³³

De esta manera, los extractos de *Garcinia* se encuentran especialmente recomendados en los tratamientos de sobrepeso, en los que no existe una severa restricción calórica, así como coadyuvante para evitar nuevas ganancias ponderales tras la conclusión de una dieta hipocalórica¹³³.

Posología y contraindicaciones

Se administra por vía oral con una dosis de 500-1000 mg de extracto de *G. cambogia* con un contenido mínimo de 50% en AHC, repartido en 2-3 tomas de 30 a 60 minutos antes de las comidas¹³⁵.

Los productos de *Garcinia cambogia* se toleran muy bien; sin embargo, se recomienda usarlos con precaución y consultar a su médico en casos de hipertensión arterial e isquemia arterial; esto, dado que se ha reportado que puede incrementar la presión arterial.

Está contraindicada en el embarazo y en periodo de lactancia, también en casos de hipersensibilidad específica a la planta. Además, puede tener interacción con fármacos hipolipemiantes e hipoglicemiantes¹³⁶.

2.2.7 Descripción y farmacología de *Camellia sinensis*

Este pequeño arbusto, es una de las plantas más consumidas del mundo (ver figura 9). Es un tipo de té que no ha sufrido una oxidación durante su procesado. Conocido como té o simplemente como hojas de camelina. *C. sinensis* es originaria de los bosques lluviosos de la India y del este de China, se cultiva en Ceylán (Sri Lanka) y distintos países del sudeste de Asia y en el este de la zona tropical de África¹³⁷.

Figura 9. *Camellia sinensis*



Fuente: Imagen adaptada de referencia¹³⁷.

Dentro de sus características morfológicas resaltan: árbol de unos 5 a 10 m de altura, de hojas perenes, con flores blancas cuyos sépalos están soldados en la base (ver figura 7), el fruto es una pequeña cápsula redondeada, la hoja presenta un peciolo corto y limbo oval, acuminado y dentado en las tres cuartas partes superiores. Los dientes de la hoja presentan una especie de almohadilla con un punto negro en forma de gancho¹³⁵.

Clasificación botánica

- Reino: Plantae.
- División: Magnoliophyta
- Clase: Magnoliopsida
- Orden: Ericales
- Familia: Theaceae
- Género: *Camellia*
- Especie: *sinensis*(L.) Kuntze¹³⁷

Farmacología

Durante hace casi 50 siglos, el té se ha consumido como una infusión preparada con las hojas de la *Camellia sinensis*, secas o molidas. Como suplemento dietético, se consume en forma de cápsula o polvo que contienen el extracto de la planta de té en sus diferentes

denominaciones, siendo las más comunes: el té negro, té verde y té olong, a partir de las hojas de dos de sus variedades, *C. sinensis var. sinensis* y *C. sinensis var. Assamica*¹³⁷.

Asímismo, los componentes flavónicos actúan en la síntesis de colesterol y disminución de la hiperlipidemia (colesterol 23%, triglicéridos 20%, respectivamente). De esta manera, los extractos de *Garcinia* se encuentran especialmente recomendados en los tratamientos de sobrepeso, en los que no existe una severa restricción calórica, así como coadyuvante para evitar nuevas ganancias ponderales tras la conclusión de una dieta hipocalórica.

Uno de los compuestos activos del té, responsable del efecto antiobesidad, corresponde a las catequinas, en particular de la (-)-epigallocatequina-3-galato (EGCG), responsable de prevenir la absorción y acumulación de lípidos intestinales en los adipocitos. Además, posee efecto diurético, así como el estimulante sobre el sistema nervioso central, debido a su contenido de cafeína; se concluye que el contenido de polifenoles tiene una importante capacidad antioxidante y captadora de radicales libres¹³³⁻¹³⁸.

Unos de los grupos de metabolitos activos del té responsables del efecto antiobesidad corresponden a las catequinas y los polifenoles. Además, el té tiene un efecto estimulante sobre el sistema nervioso central, debido a su contenido de cafeína¹³³⁻¹³⁸.

Posología y contraindicaciones

La vía de administración es también, la vía oral. Se recomienda administrar 1400 mg /día del extracto, repartido en dos tomas (desayuno y almuerzo), durante un periodo de tres meses. No debe administrarse a sujetos que presenten sensibilidad a las xantinas. Los efectos secundarios están relacionados con los efectos (incluida la dosis) de la cafeína. Estos son: insomnio, ansiedad, frecuencia cardíaca rápida (taquicardia) y temblor leve. Las mujeres embarazadas deben evitar cantidades excesivas a causa del contenido de cafeína, ya que comporta riesgo de aborto espontánea^{135,138}.

2.2.8 Descripción y farmacología de *Ilex paraguariensis*

Ilex paraguariensis St. Hil. es una planta subtropical, cuya distribución natural abarca los territorios de América del Sur, se encuentra principalmente en Paraguay, Argentina, Uruguay y Brasil. Es una especie de gran interés social, cultural y comercial, porque con sus hojas se elabora la yerba, principal ingrediente del “Mate” o “Tereré”¹³⁹.

Esta especie, es un arbusto o árbol perennifolio que alcanza hasta 20 m de altura, crece de manera espontánea (ver figura 10). Las hojas son de forma oval, coriáceas, acuminadas y dentadas dispuestas alternadamente; las flores, de color blanco, se disponen en racimos axilares; el fruto es una drupa globosa de color violeta, que se oscurece con la maduración, en su interior están alojadas de 6 a 8 semillas¹³⁹.

Figura 10. *Ilex paraguariensis* St. Hill



Fuente: Imagen adaptada de referencia¹³⁹.

Clasificación botánica

- Reino: Plantae.
- División: Magnoliophyta
- Clase: Magnoliopsida
- Orden: Aquifoliales
- Familia: Aquifoliaceae
- Género: *Ilex*
- Especie: *paraguariensis* A.St.-Hil¹³⁹.

Farmacología

Esta bebida se reconoce por su gran variedad de componentes activos que, en su conjunto, le confieren propiedades especiales. Numerosos fitoquímicos activos se han identificado en la yerba mate incluidos polifenoles, xantinas, alcaloides, flavonoides, saponinas, glucósidos de esteroides, aminoácidos, minerales y vitaminas. Estos

fitoquímicos le confieren propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e hipocolesterolémicas¹³³. La Farmacopea Británica y la francesa consideran al mate como un coadyuvante en los programas de pérdida de peso¹³⁵.

Posología y contraindicaciones

En infusión o extracto, vía oral 3 gr/día, no se debe administrar por largos períodos. Con respecto a las contraindicaciones, no se debe administrar a pacientes que presenten elevada sensibilidad a la cafeína y las saponinas.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

A continuación, se va a describir paso a paso el desarrollo del marco metodológico, donde se detallan las acciones empleadas para dar respuesta a los objetivos planteados en esta investigación, así como, a la pregunta de investigación. La finalidad de este apartado es explicar ampliamente cómo se fundamentaron las bases del análisis de los datos recolectados utilizando fuentes de información primarias y secundarias, esto acoplado al tipo de investigación de revisión bibliográfica.

De acuerdo con lo descrito por Azuero Azuero¹⁴⁰, la formulación del marco metodológico en una investigación es permitir descubrir los supuestos del estudio para reconstruir datos, a partir de conceptos teóricos habitualmente operacionalizados. Significa detallar cada aspecto seleccionado para desarrollar dentro del proyecto de investigación y que debe ser justificado por el investigador. Se expone el tipo de datos que se requiere buscar para dar respuesta a los objetivos, así como la debida descripción de los diferentes métodos y técnicas que se emplearon para obtener la información necesaria.

3.1 Revisión bibliográfica

La revisión bibliográfica es aquella que permite hacer una amplia investigación de diferentes fuentes (textos, libros, entre otros), con el propósito de presentar una síntesis de la información a través de investigación documental, lectura y registro de esa información¹⁴¹.

Implica detectar, consultar y obtener las referencias y otros materiales que sean útiles para responder los objetivos del estudio, de donde se tiene que extraer y recopilar la información relevante y necesaria para enmarcar el problema de investigación. La revisión realizada debe ser selectiva, puesto que cada año se publican muchos artículos en revistas académicas¹⁴².

3.2 Diseño de la revisión de literatura

Sandelowski et al.¹⁴³, proponen qué síntesis de investigación mixta requiere que se resuelvan los problemas generados por la diversidad metodológica dentro y entre los estudios cualitativos y cuantitativos. Se enfocan en tres diseños básicos de investigación que se adaptan a esta diversidad, incluidos los diseños segregados, integrados y contingentes. La elección del diseño siempre deberá responder a una decisión con alto nivel pragmático según sean las razones que llevan a emprender la revisión de literatura y las

preguntas de investigación que se planteen, así como las limitaciones contextuales propias del desarrollo del TFG.

3.2.1 Diseño integrado

Del mismo modo Sandelowski et al.¹⁴³, definen el diseño integrado como aquel en el cual las diferencias metodológicas entre los estudios cualitativos y cuantitativos se minimizan, ya que ambos estudios generan hallazgos que pueden transformarse de manera fácil entre sí. Este diseño está basado en:

- Las diferencias existentes entre los estudios cualitativos y cuantitativos no justifican el análisis y síntesis por separado de sus hallazgos.
- Los estudios designados como cualitativos o cuantitativos no son necesariamente distinguibles entre sí.
- Ambos tipos de estudio en un dominio de investigación común pueden abordar los mismos propósitos y preguntas de investigación.
- Finalmente, se pueden producir síntesis de hallazgos tanto cualitativos como cuantitativos a partir de métodos desarrollados.

La síntesis de investigación mixta se logra mediante el análisis de métodos mixtos. El énfasis analítico está en transformar los hallazgos para permitir que se combinen. La transformación incluye cualificar o convertir hallazgos cuantitativos en forma cualitativa para que puedan combinarse con otros datos cualitativos y someterse a análisis cualitativo, y cuantificar o convertir hallazgos cualitativos en forma cuantitativa para que puedan combinarse con otros datos cuantitativos y someterse a análisis cualitativo¹⁴³.

3.3 Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda puede caracterizarse como exhaustiva, selectiva o utilitaria. La estrategia selectiva resulta una alternativa en la cual se escoge un número limitado de recursos (base de datos bibliográficas, revistas arbitradas, listas de referencia, índices de referencias, contacto con expertos y autores para encontrar datos crudos o no publicados) o se busca todos los estudios primarios relevantes en un marco de criterios muy específicos y delimitados con precisión. Los recursos elegidos y los criterios de exclusión deben ser sustantivos (originados en el problema de investigación o fenómeno en estudio) o de orden

pragmático (ej. urgencia de hallazgos y conclusiones o limitaciones presupuestarias para la investigación)¹⁴⁴.

Las personas investigadoras deben decidir si quieren realizar una estrategia de búsqueda y recuperación de estudios primarios que sea específica para cada línea de evidencia (cualitativa o cuantitativa), y en este caso registrar ambas detalladamente. Es recomendable incluir una evolución de calidad de las fuentes, se recomienda dos etapas de filtración de los estudios primarios, que deben ser descritas claramente en cuanto a criterios utilizados para la inclusión y exclusión y la cantidad de trabajos descartados y rescatados en cada caso. Se enfatiza en que la estrategia siempre debe ser elegida en función de las preguntas de investigación y las características del fenómeno en estudio¹⁴⁵.

La presente investigación se llevó a cabo mediante una estrategia de búsqueda selectiva, aproximándose a los parámetros descritos anteriormente. En este sentido se utilizaron tres bases de datos que corresponden a PubMed, Medline y American Chemical Society (ACS); además, se hizo uso de una cuarta base de datos, en este caso de moléculas, se trata de PubChem que también forma parte de la National Library of Medicine y de la cual se pudo extraer información relevante de moléculas y aspectos químicos de interés.

Para el proceso, se realizaron distintos filtros para extraer los artículos con los criterios establecidos, basándose en un periodo de entre 2013 y 2022 y, finalmente, estableciendo criterios de inclusión y exclusión que permitieron eliminar artículos con base en el idioma, acceso no gratuito o contenido no funcional.

3.3.1 Fuentes de información

Como fuentes de información, se van a utilizar artículos científicos en inglés y español; los cuales se obtendrán de las bases de datos de la Universidad Internacional de las Américas y la Universidad Nacional de Costa Rica. Además, la base de datos en línea PubChem.

Las fuentes de información tienen el propósito de ayudar a investigar, analizar y discernir si la teoría y la investigación anterior sugieren una respuesta (aunque sea parcial) a la pregunta o las preguntas de investigación, o bien si provee una dirección a seguir dentro del planteamiento de nuestro estudio¹⁴⁶.

3.3.2 Bases de datos consultadas

En esta investigación se utilizaron bases de datos de la National Library of Medicine, como PubMed, Medline y Pubchem. Además, se consultó la American Chemical Society (ACS).

En PubMed se encontraron 305 artículos, de los cuales se descartaron 203 y se utilizaron 102. En Medline, se consultaron 72 artículos de los cuales se descartaron 67 y se utilizaron 5. Finalmente, en la base de datos ACS se identificaron un total de 45 artículos de los cuales de utilizaron 5 de ellos. Se utilizaron en total 112 artículos.

3.3.3 Términos de búsqueda

Tabla 5. Términos de búsqueda

Base de datos	Términos de búsqueda	Cantidad encontrada
Pubmed	<i>Ilex paraguariensis</i> AND obesity	37 resultados
	Yerba Mate AND toxicity	43 resultados
	Yerba Mate AND biological activity	134 resultados
	<i>Garcinia cambogia</i> AND obesity	81 resultados
	<i>Garcinia cambogia</i> AND biological activity	49 resultados
	<i>Garcinia cambogia</i> AND toxicity	22 resultados
	<i>Camellia sinensis</i> AND obesity	170 resultados
	<i>Camellia sinensis</i> AND biological activity	328 resultados
	<i>Camellia sinensis</i> AND toxicity	258 resultados
	Green tea AND biological activity	860 resultados
Green tea AND obesity	228 resultados	
Medline	<i>Ilex paraguariensis</i> AND obesity	11 resultados
	Yerba mate AND toxicity	7 resultados
	<i>Garcinia cambogia</i> AND obesity	19 resultados
	<i>Camellia sinensis</i> AND biological activity	36 resultados
	<i>Camellia sinensis</i> AND obesity	85 resultados
	<i>Camellia sinensis</i> AND biological activity	36 resultados
ACS	<i>Garcinia cambogia</i>	17 resultados
	<i>Camellia sinensis</i> and components and obesity	68 resultados
	<i>Ilex paraguariensis</i> AND components AND obesity	18 resultados

Fuente: Elaboración propia

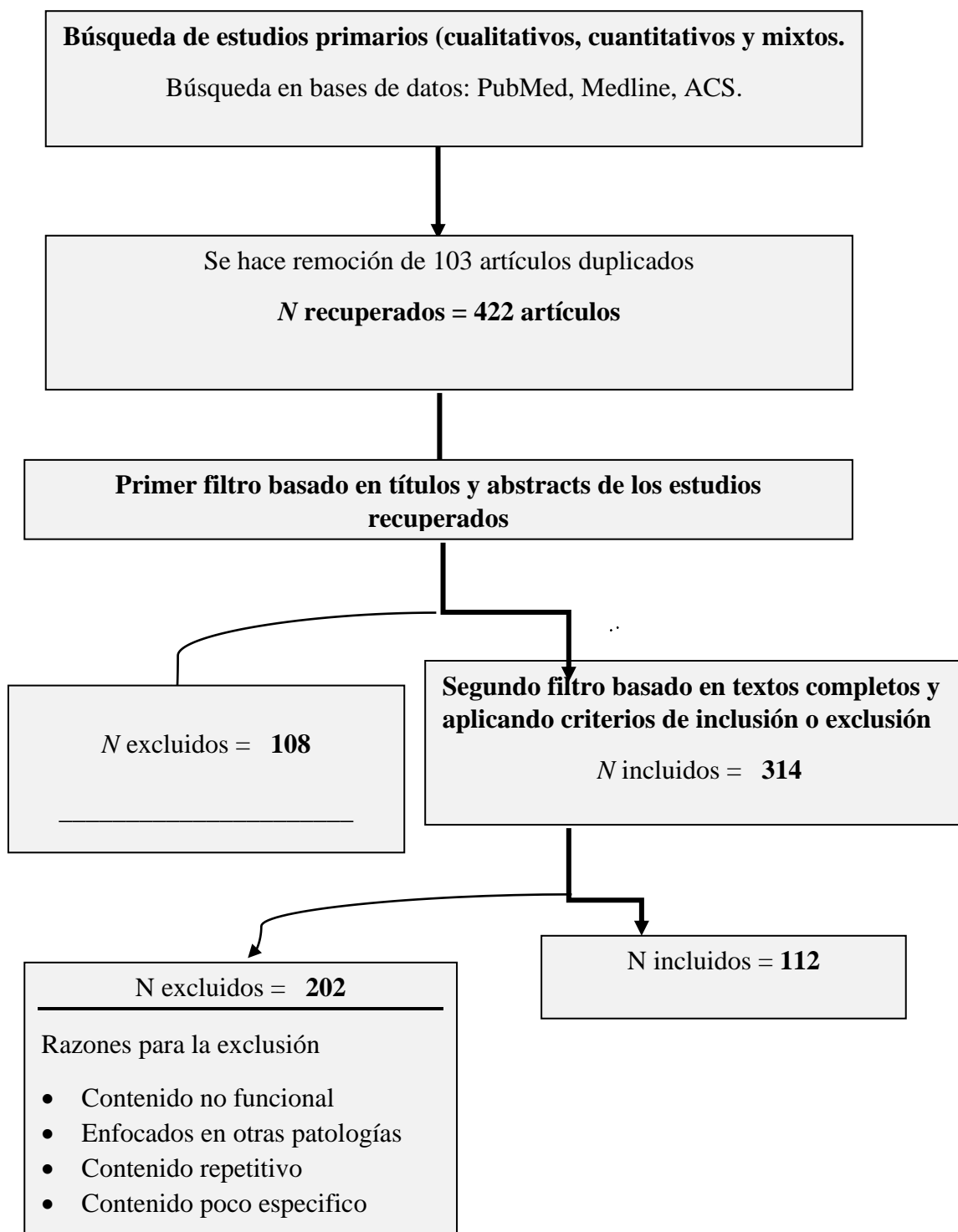
3.3.4 Criterios de inclusión y exclusión

Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Artículos nacionales e internacionales
	Publicaciones actualizadas y especializadas en el tema
	Artículos en idioma inglés y español
	Artículos publicados entre el 2013 y el 2022
	Estudios con información relevante (caracterización química, actividad biológica y toxicidad) de las tres plantas analizadas
	Estudios enfocados en personas adultas
	Publicaciones desactualizadas o fuera del rango de fechas establecido
Criterios de exclusión	Artículos en otros idiomas diferentes a inglés y español
	Estudios basados en combinaciones de plantas diferentes a las estudiadas
	Artículos referentes a las plantas estudiadas, pero con un enfoque fuera del establecido en los objetivos
	Estudios basados en poblaciones con edades diferentes por ejemplo niños y adultos mayores
	Artículos de fuentes no confiables o fuera de las bases de datos mencionadas
	Estudios de texto incompleto o con la información completa restringida o no gratuitos

Fuente: Elaboración propia

3.3.5 Estrategia de búsqueda selectiva (diagrama de flujo)



Fuente: Elaboración propia

3.4 Cuadro metodológico de categorías de análisis

Tabla 7. Cuadro metodológico de categorías de análisis

Objetivo específico	Categoría de análisis	Definición conceptual	Subcategorías de análisis
Caracterizar químicamente los componentes activos de <i>G. cambogia</i> , <i>Camellia sinensis</i> e <i>I. paraguariensis</i> relacionados con el control de sobrepeso y obesidad.	Componentes activos	Sustancia o grupo de estas, definidas químicamente, cuya acción farmacológica se conoce y es responsable de efectos terapéuticos presentes en el producto natural medicinal ¹⁴⁷ .	Componentes activos de <i>G. cambogia</i> . Componentes activos de <i>Camellia sinensis</i> Componentes activos de <i>Ilex paraguariensis</i> .
Describir la actividad biológica de los componentes activos identificados en relación con el control de peso.	Actividad biológica	Es el efecto que tiene un determinado compuesto sobre las células. Efectos benéficos o adversos de una droga sobre la materia viva ¹⁴⁸ .	Actividad biológica de <i>G. cambogia</i> Actividad biológica de <i>Camellia sinensis</i> Actividad biológica de <i>I. paraguariensis</i> .
Establecer la toxicidad asociada a los componentes activos identificados.	Toxicidad	Capacidad inherente de una sustancia química de producir efectos adversos en los seres vivos. Efectos de deterioro funcional, lesiones patológicas que afectan las funciones de un organismo ¹⁴⁹ .	Toxicidad de <i>Garcinia cambogia</i> Toxicidad de <i>Camellia sinensis</i> Toxicidad biológica de <i>Ilex paraguariensis</i> .

Fuente: Elaboración propia con base en referencias¹⁴⁷⁻¹⁴⁹.

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Caracterización química

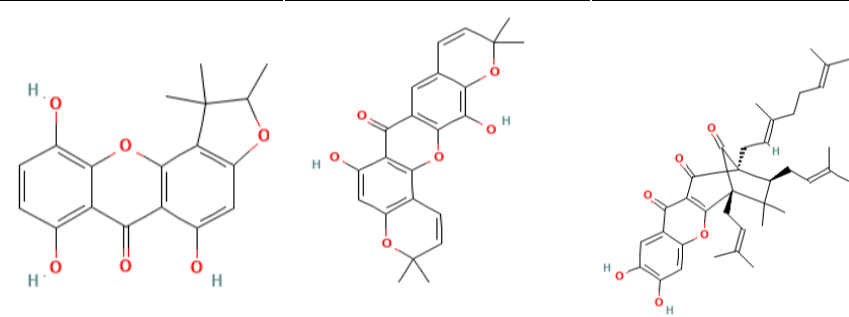
4.1.1 Caracterización química de los componentes activos de *Garcinia cambogia*, relacionados con la obesidad.

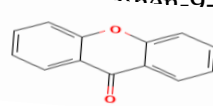
El género *Garcinia* ha llamado la atención en las últimas décadas por su amplio contenido de metabolitos biológicamente activos, han sido aislados derivados de benzofenonas poliisopreniladas, compuestos fenólicos, bioflavonoides, xantonas, alcaloides, saponinas, taninos, ácidos orgánicos, carbohidratos, proteínas y aminoácidos. Por lo general estos poseen propiedades terapéuticas de gran interés para la salud, destacando su actividad antifúngica, antiinflamatoria, analgésica, antitumoral, antioxidante y antilipidémica¹⁵⁰.

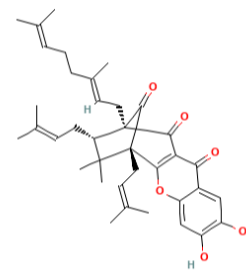
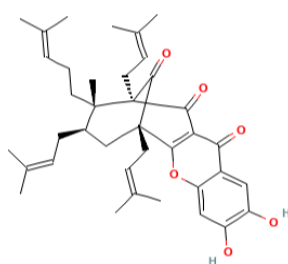
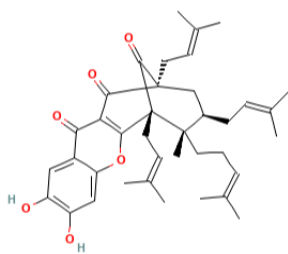
4.1.1.1 Xantonas

Se han aislado Xantonas como el Garbogiol de las raíces de la planta y rediaxantona A de la corteza. De las frutas se han identificado variedad de xantonas poliisopreniladas tetracíclicas tales como oxiguttiferona I, oxi-guttiferona K, oxi-guttiferona K2 y oxiguttiferona M. En cuanto a estructura de una xantona esta consta del grupo xanteno que tiene un sustituyente oxo en la posición 9.¹⁵²

Figura 11. Xantonas aisladas de *Garcinia cambogia*



Xantona	Garbogiol	Rediaxantona A	Oxi-guttiferona I
Nombre IUPAC: xanthone-9-one	Pubchem CID: 15382978	Pubchem CID 102060338	Pubchem CID 102164367
	FM: C ₁₈ H ₁₆ O ₆ MM: 328,3 g/mol	FM: C ₂₃ H ₂₀ O ₆ MM: 392,4 g/mol	FM: C ₃₇ H ₄₆ O ₆ MM: 586.8 g/mol



Oxi-guttiferona K

Pubchem CID:

102164368

FM: C₃₈H₄₈O₆

MM: 600,8 g/mol

Oxi-guttiferona K2

Pubchem CID : 102164366

FM : C₃₈H₄₈O₆

MM : 600,8 g/mol :

Oxi-guttiferona M

Pubchem CID :

102164365

FM : C₃₇H₄₆O₆

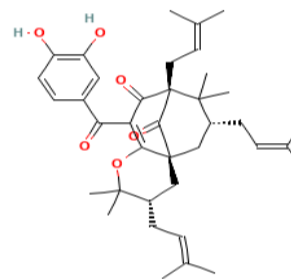
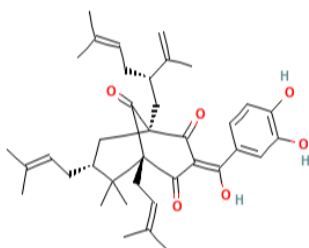
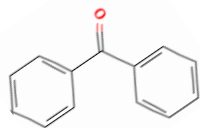
MM : 586,8 g/mol

Fuente: Elaboración propia con base en referencia^{152,153}.

4.1.1.2 Benzofenonas

Las Benzofenonas poliisopreniladas obtenidas a partir de *G. cambogia* se observan en la figura 12, Garcinol (camboginol o guttiferona E) e isogarcinol (cambogin) se obtienen de la corteza, mientras que de los frutos se aislaron las variedades de guttiferona. Son compuestos orgánicos que contienen una cetona unida a dos grupos fenilo¹⁵².

Figura 12. Benzofenonas aisladas de *Garcinia cambogia*



Benzofenona

Garcinol o Guttiferona E

Pubchem CID: 5281560

FM: C₃₈H₅₀O₆

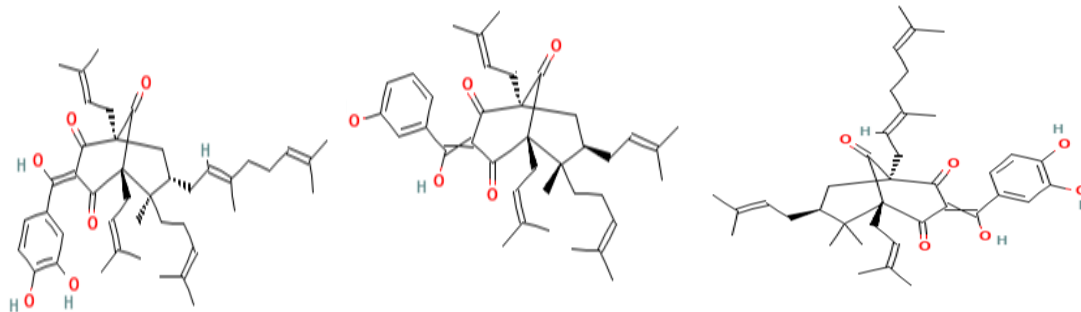
MM: 602.8g/mol

Isogarcinol (Cambogina)

Pubchem CID: 11135781

FM: C₃₈H₅₀O₆

MM: 602.8g/mol



Guttiferona I (R=OH) Pubchem CID: 44584005 FM: C ₄₃ H ₅₈ O ₆ MM: 670.9g/mol Guttiferona N (R=H)	Guttiferona J (R=H) Pubchem CID: 102031302 FM: C ₃₈ H ₅₀ O ₅ MM: 586.8g/mol Guttiferona K (R=OH)	Guttiferona M Compound CID: 102164369 MF: C ₃₈ H ₅₀ O ₆ MW: 602.8g/mol
---	--	--

Fuente: Elaboración propia con base en referencia^{152,153}

4.1.1.3 Ácidos orgánicos

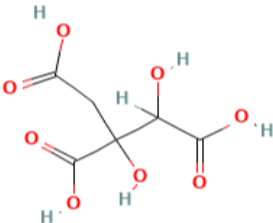
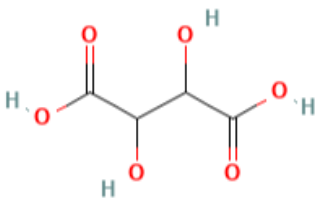
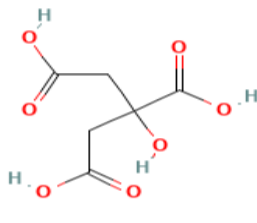
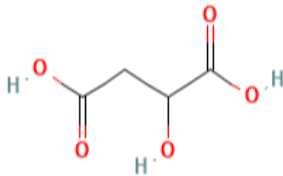
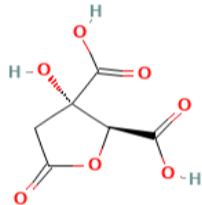
4.1.1.3.1 Ácido Hidroxicítrico (HCA)

Es el principal ácido orgánico contenido en la fruta y de este modo el principal ingrediente activo. Otros ácidos orgánicos encontrados en menor proporción como el ácido tartárico, ácido cítrico y ácido málico se reportan como constituyentes menores, la Lactona garcinia también se obtuvo de la fruta. Se ha determinado también aminoácidos libres en una proporción de 60 mg en 100 g de fruto, dentro de estos están arginina, asparagina, glutamina, treonina, glicina, prolina, ácido γ -aminobutírico, leucina, isoleucina, ornitina y lisina¹⁵².

Estructuralmente es alfa-hidroxitribásico (ácido 1,2-dihidroxiopropano-1,2,3-tricarboxílico), con dos centros asimétricos, por lo que como consecuencia se forman dos pares de diastereoisómeros o cuatro isómeros diferentes: ácido (-)hidroxicítrico, ácido (+)hidroxicítrico, ácido (-)alo-hidroxicítrico y ácido (+)alo-hidroxicítrico. El isómero ácido (-) hidroxicítrico (HCA) se encuentra en la corteza del fruto hasta en un 30% en peso; este a su vez se puede sintetizar mediante el ácido cítrico. El HCA sintético tiene una mayor pureza y estabilidad de lactona en comparación con el (-)-HCA natural¹⁵⁴.

El HCA se considera biológicamente activo en forma de ácido libre, pero es inestable, también puede existir en forma de lactona la cual es menos activa y generalmente es en esta segunda forma en la cual se convierte para lograr una mayor estabilidad. Para evitar la ciclación de HCA en su lactona menos potente, el ácido se ha combinado con varios contraiones para formar sales estables, ya sea simples, dobles o triples y mediante este proceso se obtienen diferentes grados de solubilidad y biodisponibilidad, un ejemplo es la sal de Na^+ de HCA, la cual se considera más eficaz que su lactona para inhibir la lipogénesis, o la sal de $\text{Ca}^{2+}/\text{K}^+$ de (-)-HCA¹⁵⁴.

Figura 13. Ácidos orgánicos reportados de *Garcinia cambogia*

		
<p>Ácido hidroxicitrónico Pubchem CID: 123908 FM: $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_8$ MM: 208.12g/mol</p>	<p>Ácido tartárico Pubchem CID: 875 FM: $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ MM: 150.09g/mol</p>	<p>Ácido cítrico Pubchem CID: 311 FM: $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ MM: 192.12g/mol</p>
		
<p>Ácido málico Pubchem CID: 525 FM: $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_5$ MM: 134.09g/mol</p>	<p>Garcinia lactona (HCA lactone) Pubchem CID: 9991606 FM: $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ MM: 190.11g/mol</p>	

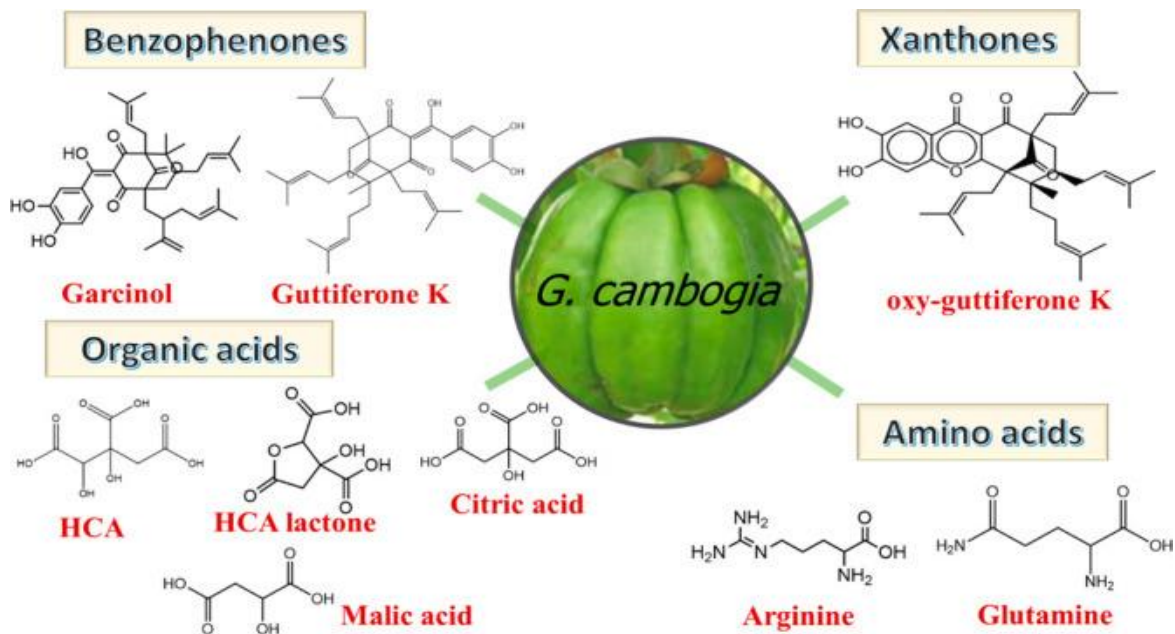
Fuente: Elaboración propia con base en referencia ^{152,153}.

Tabla 8. Lista de compuestos presentados en diferentes partes de *Garcinia cambogia* y sus actividades relacionadas.

Compuestos	Parte de la planta	Actividad
Xantonas		
Garbogiol	Raíz	Inhibición de α -glucósido
Rediaxantona A	Corteza	Reducción de colesterol
Oxi-guttiferona i	Fruta	-
Oxi-guttiferona k	Fruta	-
Oxi-guttiferona k2	Fruta	-
Oxi-guttiferona m	Fruta	-
Benzofenonas		
Garcinol	Corteza	Anticanceroso, antiinflamatorio, antiparasitario, acción sobre el sistema nervioso
Isogarcinol	Corteza	Anticanceroso, antiinflamatorio, antiparasitario, acción sobre el sistema nervioso
Guttiferona i	Fruta	-
Gutferona f	Fruta	-
Guttiferona j	Fruta	-
Guttiferona k	Fruta	Inhibidor de la topoisomerasa II
Gutferona m	Fruta	Inhibidor de la topoisomerasa II
Ácidos orgánicos		
Aminas heterocíclicas	Fruta	Antiobesidad
Ácido tartárico	Fruta	-
Ácido cítrico	Fruta	-
Ácido hidroxicítrico	Corteza	Antiobesidad
Ácido málico	Fruta	Antimicrobiano
Garcinia lactona	Fruta	-

Fuente: Elaboración propia con base en referencia¹⁵⁰.

Figura 14. Ejemplos representativos de los principales componentes químicos del fruto de *G. cambogia*



Fuente: imagen tomada de referencia¹⁵⁵.

Diferentes Metodologías Analíticas Empleadas para el Análisis de Metabolismos Bioactivos del Fruto de *G. cambogia*

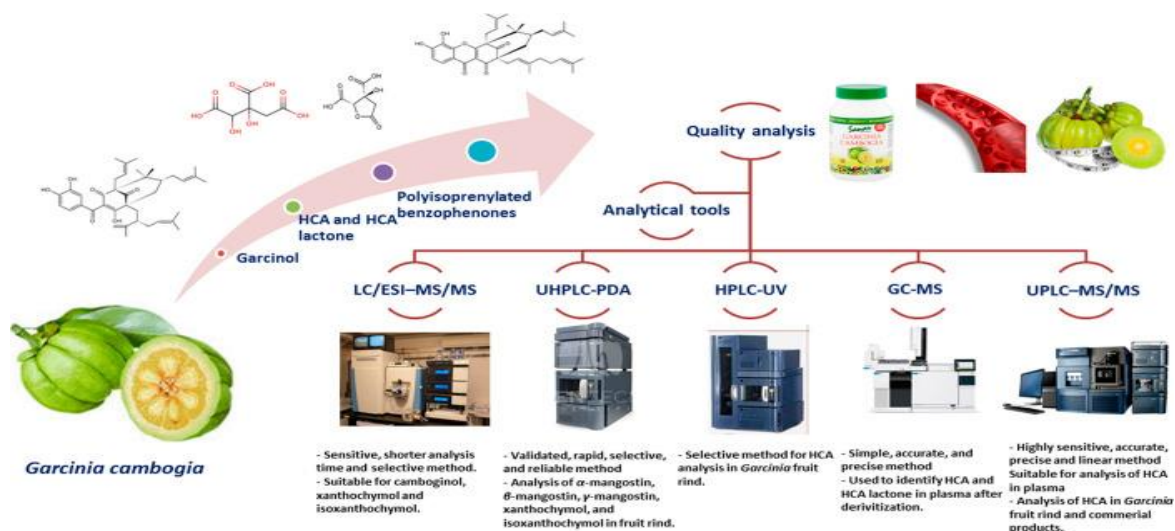
En cuanto al análisis cualitativo y cuantitativo de componentes en los productos nutraceuticos, se han utilizado técnicas modernas de identificación como la cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS), cromatografía líquida de alto rendimiento-detección de matriz de diodos (HPLC-DAD), HPLC-MS, HPLC-resonancia magnética nuclear (NMR), y la electroforesis capilar-detección de matriz de diodos (CE-DAD). Dentro de las técnicas analíticas recientes se encuentra la creación de perfiles y toma de huellas dactilares, a menudo se complementan con análisis de datos multivariados o quimiometría¹⁵⁵.

Tabla 9. Diferentes Metodologías Analíticas Empleadas para el Análisis de Metabolismos Bioactivos del Fruto de *G. cambogia*

Muestra	Composición	Metodología	Ventajas	Resultados
Corteza <i>Garcinia cambogia</i>	(-)-HCA	Espectrofotometría UV	Método fiable, sensible y específico para determinación de HCA	El contenido de HCA asciende a 3 – 5%. Se obtuvieron 828 µg/mL de HCA a partir de 100 g de <i>G. cambogia</i> y la absorbancia se midió a 467 nm.
Corteza <i>Garcinia cambogia</i>	(-)-HCA, lactona HCA y ácido cítrico	HPLC-UV	Método selectivo, reproducibilidad y precisión aceptables	7,9, 3,2 y 0,13 % p/p, respectivamente
Extractos comercializados de <i>G. cambogia</i> que contenían un 50%	(-)-HCA	HPLC-DAD	Método altamente sensible, exacto, preciso y lineal.	Las muestras oscilaron entre 36,1 y 41,5 %
Corteza de <i>G. cambogia</i>	Benzofenonas (Isoxantoquimol y camboginol)	(LC/ESI-MS/MS)	Un método validado, sensible y selectivo, rápido	Los límites de detección para isoxantoquimol y camboginol fueron 2,0 y 5,0 ng/mL y se cuantificaron 11,3 y 57,7 ng/mL, respectivamente.
Plasma humano	HCA	UPLC-MS/MS	Excelente precisión intraensayo e interensayo	5,02 % al 12,01 % (CV%), 0,29 % al 9,20 % de errores relativos.

Fuente: Elaboración propia con base en referencia¹⁵⁵.

Figura 15. Diferentes métodos analíticos aplicados para el análisis y control de calidad de *G. cambogia*



Fuente: imagen tomada de referencia¹⁵⁵.

Diversos trabajos se han centrado en la determinación de Ácido Hidroxicítrico (HCA) en los frutos de la planta, esto ya sea por cromatografía líquida (LC) con detección ultravioleta (UV) o cromatografía de gases (GC) acoplada a espectrometría de masas (MS). Sin embargo, los estudios sobre la caracterización de suplementos a base de *Garcinia cambogia* destinados a evaluar su calidad son limitados y dirigidos especialmente a la determinación del contenido de HCA, el cual oscila entre un 50 y un 60 % de HCA en los suplementos disponibles. Sin duda muchos de estos podrían estar sujetos a posibles inconsistencias en el etiquetado y su caracterización podría usarse como marcador de calidad, y la detección de prácticas fraudulentas¹⁵⁶.

Con base en lo anterior, Mena et al.¹⁵⁶, consiguieron determinar la calidad en suplementos de *Garcinia cambogia* a través de un enfoque multianalítico, utilizando LC-UV y GC-MS para el análisis cualitativo y cuantitativo HCA y demás componentes que pudieran afectar su calidad. Usaron análisis de extractos de corteza de fruta de *G. cambogia* para obtener un perfil de autenticidad que pudiera compararse con los obtenidos para los suplementos. De forma general, observaron perfiles similares entre las frutas analizadas. Los monosacáridos glucosa y fructosa fueron los principales azúcares detectados, además arabinosa, galactosa y *mioinositol* en niveles menores. Entre los ácidos orgánicos se detectaron el Ácido Hidroxicítrico, Lactona de HCA y ácido cítrico; además, se encontró lactona γ de ácido arabinoico en algunas muestras. El contenido de (-)-HCA

varió de 77 a 121 mg g⁻¹, mientras que (-)-HCAL estuvo presente en el rango de 93 a 140 mg g⁻¹.

Para los suplementos analizados (tabla 10), los contenidos de HCA oscilaron entre el 4,29 % y 65,8 %; en general, las concentraciones determinadas experimentalmente concordaron con las indicadas en las etiquetas. Sin embargo, algunas muestras presentaron concentraciones de (-)HCA significativamente más bajas y en pocos casos valores experimentales más altos que los declarados, diferencias que fueron atribuidas al uso de metodologías menos precisas y selectivas para su cuantificación o inclusive a prácticas fraudulentas para aumentar el beneficio económico¹⁵⁶.

Tabla 10. Porcentajes de HCA experimentales y declarados en etiquetas de complementos alimenticios para reducción de peso.

Complemento alimenticio	(-)-HCA (% , <i>p / p</i>)	
	Experimental *	Declarado
1A	21,35	47
1B	19,80	47
S2	33,70	34
S3	52,12	47
S4	30,31	36
S5	56,00	46
S6	54,60	56
S7	42,86	41
S8	49,81	51
S9	50,27	48
S10	46,62	48
S11	10,45	12
S12	46,42	48

S13	6,57	No indica
S14	4,29	No indica
S15	60,13	55
S16	46,91	60
S17	65,8	62

Fuente: Elaboración propia con base en referencia¹⁵⁶.

Los autores observaron tres tendencias para compuestos distintos al HCA, por un lado, complementos alimenticios compuestos por mioinositol y pequeñas cantidades de azúcares, después aquellos suplementos que contenían grandes cantidades de carbohidratos como maltodextrinas (maltosa, maltotriosa y maltotetraosa) y, finalmente, los constituidos por pequeñas concentraciones de mioinositol. Los carbohidratos como glucosa, fructosa, arabinosa, galactosa y mioinositol, presentes como componentes naturales en el fruto, se detectaron en la mayoría de los complementos analizados¹⁵⁶.

De este modo, el mioinositol es un polirol presente en los productos naturales y en este caso su presencia en los suplementos podría utilizarse como indicador del origen natural de los mismos. Las maltodextrinas, al estar ausentes en los extractos de referencia, en el caso de los suplementos, podrían provenir de excipientes agregados, como agentes de carga y secado por aspersión para permitir su adecuada fabricación y pese a que estos aditivos están aprobados por las agencias reguladoras, podrían generar un aporte calórico no deseado en los suplementos, destinados al control del sobrepeso¹⁵⁶.

El código de barras de ADN es otra herramienta que se ha utilizado para identificar estructuras moleculares y cuantificación, así como posible adulteración de productos a base de plantas medicinales. Esta técnica en ocasiones se ve afectada por la dificultad para extraer ADN de calidad a partir de materia prima compleja y de múltiples componentes como es el caso de muchas plantas. Además, técnicas como la RMN se destacan por su reproducibilidad y robustez, poseen gran capacidad en el análisis de compuestos químicos complejos a partir de plantas¹⁵⁷.

De acuerdo con lo anterior, Seethapathy et al.¹⁵⁷, usando código de barras de ADN y resonancia magnética nuclear (RMN), evaluaron la adulteración en muestras de *Garcinia cambogia*, tanto en hierbas crudas como en suplementos. El código de barras de ADN reveló que en su mayoría no había adulteración. El contenido de ácido (-)-hidroxicítrico y lactona de ácido (-)-hidroxicítrico varió del 1,7% al 16,3%. El análisis de diez complementos alimenticios de *Garcinia* reveló una gran variación en el contenido de ácido (-)-hidroxicítrico, de 29 mg (4,6 %) a 289 mg (50,6 %) por cápsula o tableta. Estos autores demostraron que estas técnicas podrían utilizarse de forma efectiva en la autenticación de las cáscaras de la fruta y los complementos alimenticios a base de esta.

4.1.2 Caracterización química de los componentes activos de *Ilex paraguariensis* (yerba mate), relacionados con la obesidad.

A base de las hojas de yerba mate se preparan diferentes bebidas, como el chimarrao (hojas verdes secas que se preparan con agua caliente), el tereré (hojas verdes secas que se preparan con agua fría en el mismo recipiente), y el mate, el cual se prepara con hojas tostadas en agua caliente. Estas bebidas poseen múltiples componentes biológicos, polifenoles como los flavonoides (quercetina, rutina y kaempferol) y ácidos fenólicos (ácidos clorogénico y cafeico). Además, alcaloides de purina (cafeína, teofilina y teobromina) y terpenos (saponinas, carotenoides), así como nutrientes: carbohidratos, proteínas y grasas, finalmente numerosas vitaminas y minerales¹⁵⁸.

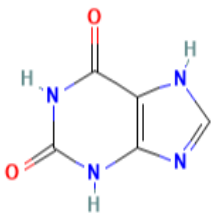
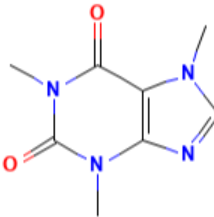
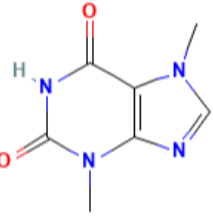

4.1.2.1 Alcaloides de purina

Principalmente en las hojas y en concentraciones pequeñas en los tallos, la yerba mate posee múltiples metilxantinas (3,15-3,5 mg/g), en especial cafeína (1 a 2 % del peso seco), teobromina (0,3 a 0,9 %) y pequeñas cantidades de teofilina. Estas aportan el característico sabor amargo y efecto estimulante de las bebidas. El contenido de cafeína en una taza (unos 150 ml) de té de yerba mate es comparable al de una taza de café y es de unos 80 mg. Muchas veces el contenido de alcaloides en las bebidas puede variar en función del tipo de materias primas utilizadas y de las técnicas de preparación⁶. Una xantina es una oxopurina en la que el anillo de purina está sustituido por grupos oxo en las posiciones 2 y 6 y N-9 está protonado¹⁵³

El contenido de cafeína en la yerba mate puede variar de 25 a 175 mg/g y de teobromina de 6 a 28 mg/g de masa seca. Se encontró que la cantidad de cafeína consumida en 100 ml de la bebida preparada en frío (tereré) era aproximadamente 2,5 veces mayor que la de la bebida de chimarrao preparada con agua caliente⁶.

Se informó mediante análisis de espectroscopia de infrarrojo cercano que la cantidad total de metilxantina en 25 muestras de yerba mate osciló entre 3,69 y 12,7 mg/g, con concentraciones de cafeína y teobromina de 0,001 a 10,1 y de 0,02 a 5,03 mg/g, respectivamente¹⁵⁹.

Figura 16. Estructura química de los alcaloides de purina

			
Xantina	Cafeína	Teobromina	Teofilina
	Pubchem CID: 2519	PubchemCID: 5429	Pubchem CID: 2153
	FM: C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂	FM: C ₇ H ₈ N ₄ O ₂	FF: C ₇ H ₈ N ₄ O ₂
	MM: 194.19g/mol	MM: 180.16g/mol	MM: 180.16g/mol

Fuente: Elaboración propia con base en referencia¹⁵³.

4.1.2.2 Polifenoles

Estructuralmente, los polifenoles son una clase de compuestos que incluyen anillos de benceno unidos a uno o más grupos hidroxilo. Estos se han extraído de diferentes partes de la yerba mate, como las hojas y los tallos. De estos, el nivel más alto de compuestos fenólicos se encontró en el extracto de hoja. Se ha determinado mediante análisis cromatográficos, un contenido total de polifenoles aproximado de 51 mg/g de masa seca de *I. paraguariensis*. Estos componentes aportan gran capacidad antioxidante y por tanto poseen la capacidad de proteger a las macromoléculas biológicas contra el daño oxidativo⁶.

4.1.2.2.1 Ácidos fenólicos

Son comunes en las hojas de yerba mate, los principales ácidos fenólicos incluyen en primer lugar el ácido clorogénico, esta forma un éster entre el ácido cafeico y el ácido

quínico (figura 17), unidos a través del carbono 3, del cual además existen tres compuestos isoméricos⁶. El doble enlace carbono (C = C) de la cadena aumenta la resonancia química, que puede ser descrita como una deslocalización de los electrones en los enlaces π estabilizando los radicales libres y por lo tanto incrementa la capacidad antioxidante de la molécula.⁶

El ácido clorogénico es un éster de cinamato y un tanino, es obtenido por condensación formal del grupo carboxi del ácido trans-cafeico con el grupo 3-hidroxi del ácido quínico. Es un metabolito intermedio en la biosíntesis de la lignina. Tiene un papel como metabolito vegetal y componente alimentario¹⁵³.

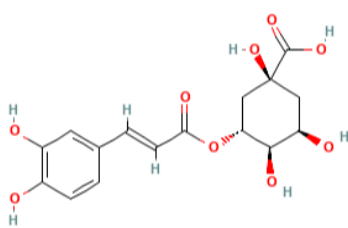
En hojas recién cosechadas, la cantidad de ácido clorogénico varía entre 46 y 81 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de masa seca y entre 32 y 79 $\mu\text{g}/\text{mg}$ en los tallos. En extractos acuosos y alcohólicos de yerba mate verde y tostada se confirmó la presencia de ácido clorogénico (ácido cafeoilquínico), ácido cafeico, ácido quínico, ácido dicafeoilquínico y ácido feruloilquínico. Además, por el método HPLC se ha terminado en marcas como chimarrao y tereré con diferentes contenidos de hojas y tallos, compuestos polifenólicos como ácido cafeico; clorogénico; 3,4-, 3,5- y 4,5-dicavolilquínica; gálico; siríngico; p-cumárico; y ácidos ferúlicos⁶.

4.1.2.2.2 Flavonoides (flavonoles)

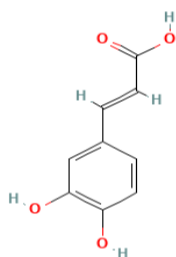
Otro tipo de compuestos fenólicos son los flavonoides, entre los cuales se han encontrado: rutina, quercetina 3-ramnósido y 3-glucósido, kaempferol 3-ramnósido y 3-glucósido y luteolina diglucósido. Estos están generalmente en una cantidad total por catequina de 70 mg/g , sin embargo, el componente rutina está en cantidades de 15–35 $\mu\text{g}/\text{g}$ de extracto⁶. El grupo hidroxilo (-OH) está unido a la posición 3 del anillo C. Además, la molécula de flavonol puede tener otros grupos hidroxilo (-OH) unidos a diferentes posiciones en los anillos A y B.¹⁵³

Figura 17. Estructura química de los polifenoles principales de yerba mate

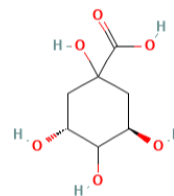
Ácidos fenólicos



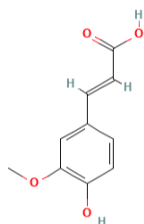
Ácido clorogénico
Pubchem CID: 1794427
FM: C₁₆H₁₈O₉
MM: 354.31g/mol



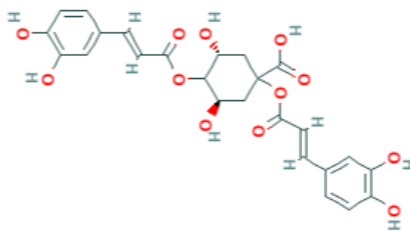
Ácido cafeico
Pubchem CID: 689043
FM: C₉H₈O₄
MM: 180.16g/mol



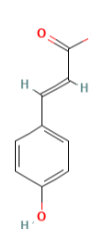
Ácido quínico
Pubchem CID: 6508
FM: C₇H₁₂O₆
MM: 192.17g/mol



Ácido ferúlico
Pubchem CID: 445858
FM: C₁₀H₁₀O₄
MM: 194.18g/mol

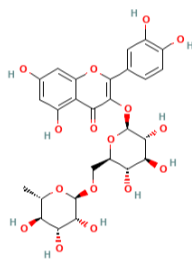


Ácido dicafeoilquínico
Pubchem CID: 6474640
FM: C₂₅H₂₄O₁₂
MM: 516.4g/mol

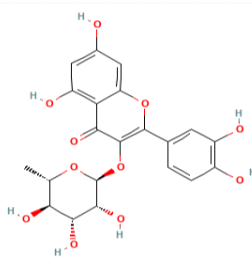


Ácido p-cumarínico
Pubchem CID: 637542
FM: C₉H₈O₃
MM: 164.16g/mol

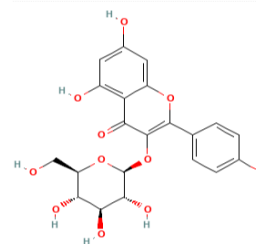
Flavonoides (flavonoles)



Rutina
Pubchem CID: 5280805
MF: C₂₇H₃₀O₁₆
MW: 610.5g/mol



Quercetina 3-ramnósido
Pubchem CID: 5280459
MF: C₂₁H₂₀O₁₁
MW: 448.4g/mol



Kaempferol 3-glucoside (Astragalina)
Pubchem CID: 5282102
MF: C₂₁H₂₀O₁₁
MW: 448.4g/mol

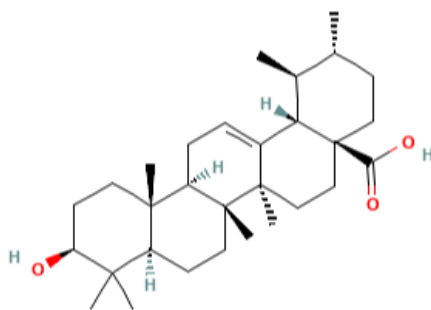
Fuente: Elaboración propia con base en referencia¹⁵³.

4.1.2.3 Saponinas

Son derivadas del ácido ursólico y muy solubles en agua, están formadas por una porción glucosídica (azúcar) y otra no-azúcar denominada genina o aglicona. Se clasifican según el núcleo de la genina en triterpénicas y esteroidales. Las saponinas triterpénicas presentan estructura policíclica, clasificándose de acuerdo con el número de anillos en triterpénicas tetracíclicas o pentacíclicas. En el género *Ilex* fueron encontradas hasta el momento saponinas triterpénicas pentacíclicas¹⁵⁹.

Se ha reportado un total de 7,0 mg/g en verde y de 6,60 mg/g en hojas tostadas. Según otros estudios, el contenido es de 11,7 mg/g y el principal compuesto es la saponina mate 1 (ácido ursólico 3-O-gluco-arabino-28-glucósido) encontrada en 5 mg/g y la saponina mate 2a y 2b (ácido ursólico isomérico 3-O-gluco-arabino-28-glucósidos, alrededor de 3 mg/g cada uno)⁶.

Figura 18. Estructura molecular del Ácido ursólico



Ácido Ursólico

Pubchem CID: 64945

FM: C₃₀H₄₈O₃

MM: 456.7g/mol

Fuente: Imagen tomada de referencia¹⁵³.

4.1.2.4 Minerales

Los principales macronutrientes de las hojas de la yerba mate son K (11,35mg/g), Ca (7,69 mg/g), Mg (6,99mg/g) y P(1,37mg/g), los oligoelementos, el manganeso y el hierro son los más abundantes (0,68 y 0,12 mg/g), mientras que el aluminio y el silicio (0,64 y 0,33 mg/g) entre los elementos ultratraza. En un estudio de 54 tés de yerba mate en Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay, se determinaron contenidos similares de Ti, Ni, As, Mo, U, Li y Be, mientras que las cantidades de K, Cr, Ca, Mg, Co, Al, Fe, Rb, Mn, P, Sr, La, Cu, Ce, Ba, Pb y Zn, variaron en función del clima, suelo, técnicas de procesamiento y otros factores. Se determinaron vitaminas, principalmente hidrosolubles en 100 g de hojas secas; unos 22 mg de vitamina C; y 5,5, 1,8 y 0,7 mg de vitamina B1, B2 y B6; además, en menor cantidad, vitaminas A y E. Finalmente, se encontraron ácidos grasos como ácidos linoleico y α -linolénico (250 y 600 ug/mL de infusión, respectivamente)⁶.

Estudios de identificación de metabolitos bioactivos en *Ilex paraguariensis*.

Mateos et al¹⁶⁰, a través de técnicas de cromatografía de líquidos y espectrometría de masas (LC-MS), cuantificaron 46 polifenoles diferentes de cuatro productos comerciales de ymate, identificando derivados del ácido hidroxicinámico (90%) y flavonoles (10%) de los polifenoles presentes. De estos, el ácido clorogénico o (3-cafeoilquínico) (26,8 % a 28,8 %), 5-cafeoilquínico (21,1 % a 22,4 %), 4-cafeoilquínico (12,6 % a 14,2 %) y ácidos 3,5-dicafeoilquínico (9,5 % a 11,3 %) junto con la rutina (7,1% a 7,8%) fueron los principales compuestos polifenólicos. Estos autores concluyeron que, efectivamente, *I. paraguariensis* es una buena fuente de polifenoles.

Mesquita et al.¹⁶¹, compararon la composición química incluyendo el contenido de polifenoles totales, perfiles químicos por HPLC-ESI-MS/MS y detección cuantitativa por HPLC-UV/DAD, con el fin de evaluar propiedades antioxidantes e inflamatorias en estas tres formas principales de preparación y consumo (Chimarrão, tereré y té mate). Los autores confirmaron de este modo un alto contenido de fenoles totales con niveles sustanciales de ácidos clorogénico y cafeico, cafeína y teobromina en todos ellos.

No hubo diferencia significativa entre los diferentes extractos de la misma preparación, reforzando un perfil de composición constante y acción biológica. Sin embargo entre los diferentes modos de preparación, el chimarrão presentó una composición más rica, en

términos de compuestos fenólicos y alcaloides de purina, tales como ácido cafeico, ácido clorogénico, cafeína y teobromina, y una mejor actividad antioxidante en comparación con tereré y té mate, asociado, según los autores posiblemente, al menor tamaño de partícula, mayor porcentaje de hojas en la constitución e influencia de la temperatura del agua utilizada en la extracción. Todos los extractos mostraron propiedades antiinflamatorias efectivas a dosis de 60 mg/kg y no se encontraron diferencias entre las formas de preparación¹⁶¹.

En concordancia con el estudio anterior, Peres et al.¹⁶², analizan las concentraciones de muchos de los compuestos de *Ilex paraguariensis*, las cuales fueron menores en tererê que en chimarrão, asociándolo a la preparación, la cual es con agua fría en el caso del tererê y el chimarrão con agua caliente, método en el que puede darse mejor extracción de los compuestos analizados. Destacan los ácidos cafeoilquínicos 4,5-diCQA, 3-CQA, 5-CQA y 4-CQA, como los principales componentes. Sin embargo, junto con el 3-CQA, la quercetina-3-*O*-ramnosilglucósido y la quercetina-3-*O*-glucósido, parecen ser los principales contribuyentes a la capacidad antioxidante.

En la tabla 5 se presentan algunas de las principales actividades beneficiosas de los principales componentes de la planta *Ilex Paraguariensis*.

Tabla 11. Principales compuestos bioactivos encontrados en la yerba mate y sus beneficios para la salud.

Componentes	Cantidad (% de peso seco)	Beneficios para la salud
Derivados de cafeoilo	10.00	-
Ácido clorogénico	2.800	Antioxidante, antimicrobiano, antidiabético, analgésico
Ácido cafeico	0.023	antioxidante
3.4-DCQ	0.855	Anticanceroso, antioxidante

3,5-DCQ	3.040	Anticanceroso, antioxidante
4,5-DCQ	2.890	-
Saponinas	5 a 10	Anticáncer, antiinflamatorio, antiparasitario
Xantinas	Cafeína 1 a 2%	Anticancerígeno, antiobesidad, antioxidante, diurético, estimulante, vasodilatador estimulante,
Teobromina	0,3 a 0,9%	estimulante, diurético
Teofilina	-	estimulante, vasodilatador
Rutina	0.060	Antioxidante, inhibidor de la lipoxigenasa, anticancerígeno, antitumoral, antiulceroso
Quercetina	0.0031	Anticáncer, antiinflamatorio, antimicrobiano
Kaempferol	0.0012	Antiinflamatorio, antimicrobiano

Fuente: Elaboración propia con base en referencia¹⁶³.

4.1.3 Caracterización química de los componentes activos de *Camellia sinensis*, relacionados con la obesidad.

Las hojas de *C. sinensis* se preparan tradicionalmente en infusión, y de acuerdo con el procesamiento, se pueden obtener distintos tipos de té: té blanco, verde, amarillo, oolong y té oscuro (té Pu-erh y el té negro), y en función del proceso de fermentación y factores como la edad de la hoja, va a variar la cuantificación de sus componentes principales. Dentro de sus metabolitos conocidos se encuentran los polifenoles, los flavanoles, las catequinas, los galatos de catequina, la adenina, la cafeína, la teobromina, la teofilina, los

ácidos gálicos, los taninos, teaflavinas y terarubinas. Los cuales pueden contribuir a mejoras en la salud y prevención de enfermedades. Las acciones del combate contra la obesidad se han atribuido principalmente a los polifenoles y polisacáridos del té verde, así como a las teaflavinas en el té negro¹⁶⁴.

Tabla 12. Constituyentes del té verde con porcentaje de catequina en el té verde

Componentes	Porcentaje por peso seco
Polifenoles (%)	37
EC (6.4)	-
EGC (19)	-
ECG (13.6)	-
EGCG (59)	-
Proteína	15-20
Aminoácidos	1-4
Fibra	26
Carbohidrato	7
lípidos	7
Pigmentos	2
Minerales	5
Compuesto fenólico oxidado	0
Cafeína	3.5

EC: catequina epicatequina, EGC: epigalocatequina, ECG: epicatequina galato, EGCG: galato de epigalocatequina. Fuente: Elaborado con base en la referencia¹⁶⁵.

4.1.3.1 Flavonoides

Tienen una estructura básica de una estructura básica de α -fenil-benzopirano, provienen del 2-fenil benzopirano, se subdividen en flavonas, flavanonas, isoflavonas, flavonoles, flavanoles y antocianinas. Los principales polifenoles del té se agrupan entre los flavanoles

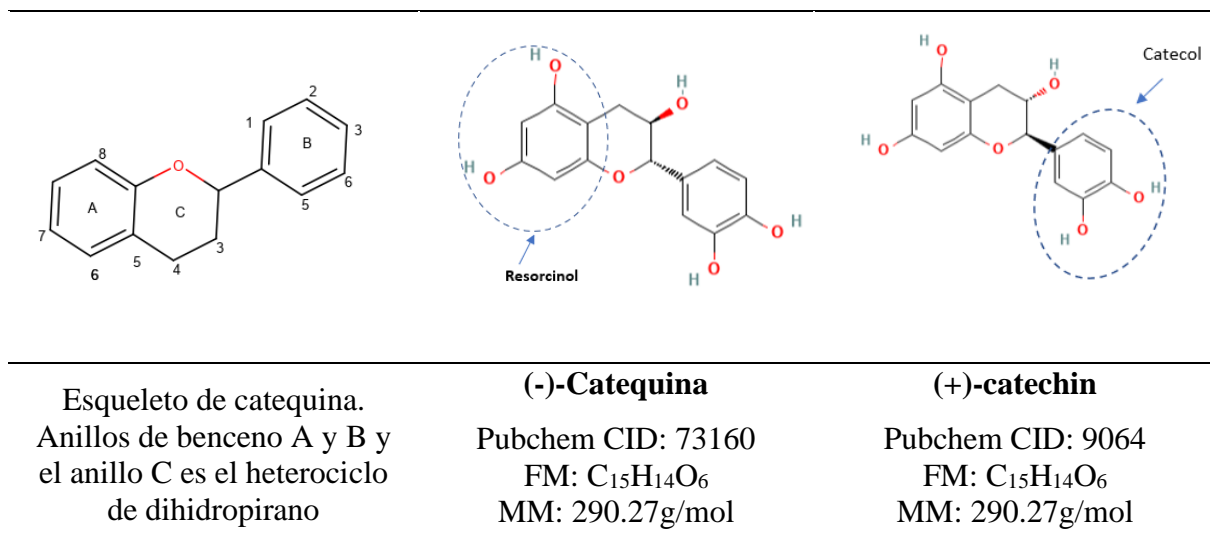
(flavan-3-oles), representando un 25–35% del peso seco de las hojas frescas. Las catequinas son los flavanoles comunes del té¹⁶⁶.

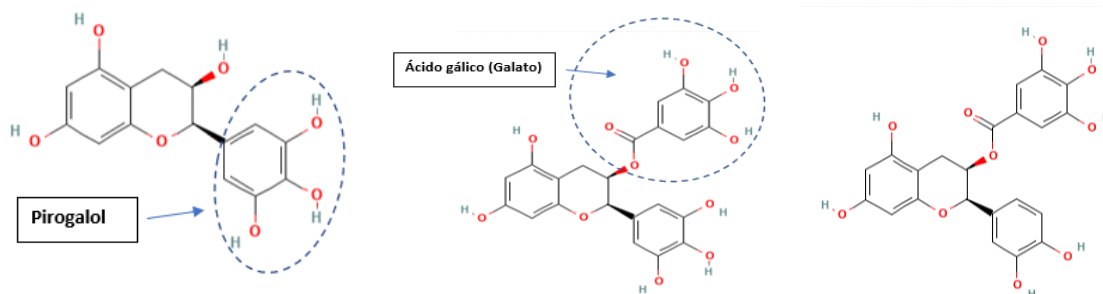
4.1.3.1.1 Flavanoles (Catequinas)

Estructuralmente están formados por dos anillos de benceno (A y B) unidos por un Anillo C (heterociclo de dihidropirano) de tres átomos de carbono y que tiene un grupo hidroxilo en el carbono 3. Los anillos A y B tienen similitudes al resorcinol y catecol respectivamente. El anillo A contiene grupos hidroxilo en posiciones 5 y 7. El anillo B lleva grupos hidroxilo en los carbonos 3' y 4' (orto-3'4' grupo dihidroxilo) o en carbonos 3', 4', y 5' (3'4'5' grupo trihidroxilo). La variación en la posición de los grupos hidroxilo y un doble enlace entre los átomos 2 y 3 de carbono en el anillo C, establecen las diferentes subclases de flavonoides. Un grupo galato se une en la posición 3 del anillo C para formar galato de catequina¹⁶⁶.

Existen dos isómeros trans y dos cis para las catequinas, dada la presencia de dos centros quirales en los carbonos 2 y 3. Las distintas catequinas y sus ésteres de ácido gálico incluyen; galato de catequina (CG), (-)-epicatequina (EC), (-)-galato de epicatequina (ECG), galocatequina (GC), (-)-epigalocatequina (EGC) y (-)-galato de epigalocatequina (EGCG). El 80% del total de catequinas pertenecen a EGCG, ECG y CGE¹⁶⁶.

Figura 19. Estructura química de las principales catequinas del té





(-)-Epigallocatequina

Pubchem CID: 72277

FM: C₁₅H₁₄O₇

MM: 306.27g/mol

(-)-Epigallocatequina galato

Pubchem CID: 65064

FM: C₂₂H₁₈O₁₁

MM: 458.4g/mol

(-)-Epicatequina galato

PubchemCID: 107905

FM: C₂₂H₁₈O₁₀

MM: 442.4g/mol

Fuente: Elaboración propia con base en referencia^{153, 167}

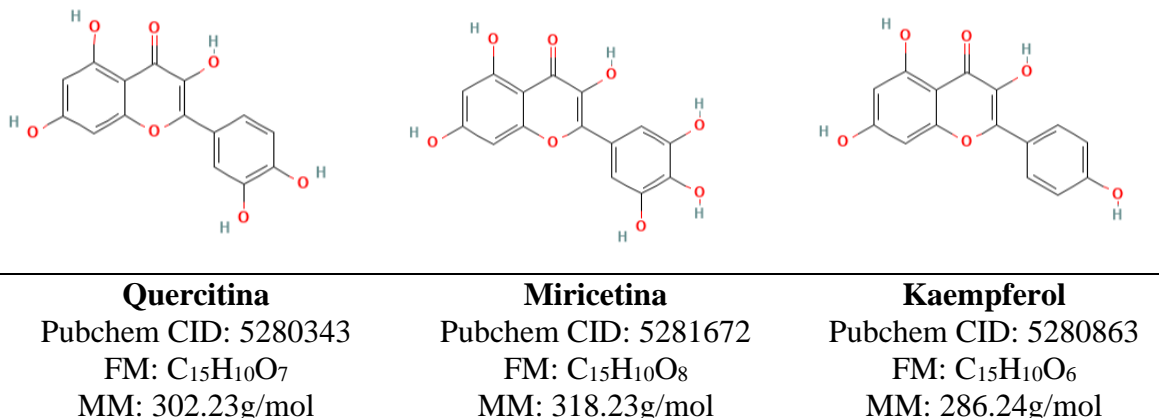
Biotransformación de las catequinas

Las catequinas biodisponibilidades pasan por procesos de biotransformación extensos. La estructura del catecol puede favorecer la oxidación de las catequinas a quinona y sufrir un ciclo redox para producir especies reactivas de oxígeno (ROS). Como mecanismo de desintoxicación, la catecol -O -metiltransferasa, metila las catequinas para formar por ejemplo EGCG O -metilada, 4'- O -metil-EGC y 4',4-dimetil-EGCG, los cuáles se han detectado en muestras de orina y plasma humano y animal tras consumir té. Además, se dan procesos de glucoronidación y sulfatación por UDP-glucuronosiltransferasas y sulfotransferasas respectivamente, o bien las catequinas pueden degradarse en el tracto intestinal por el microbiota, observándose la formación de metabolitos de fisión de anillos^{168, 169}.

4.1.3.1.2 Glucósidos de flavonol

En esta clasificación se encuentran compuestos como la quercetina, kaempferol, la miricetina y sus glucósidos: Kaempferol-3-O-glucosil-(1-3)-ramnosil-(1-6)-galactósido, quercetina-3-O-glucosil-(1-3)-ramnosil-(1-6)-glucósido y quercetina-3-O-glucosil-(1-3)-ramnosil-(1-6)-galactósido, están comúnmente presentes en las hojas, conforman un 2 a 3% de los sólidos de té¹⁶⁶. El flavonol es una monohidroxi flavona que es el derivado 3-hidroxi de la flavona¹⁵³.

Figura 20. Estructura de glucósidos de flavonol



Fuente: Elaboración propia con base en referencia¹⁵³

4.1.3.1.3 Ácidos fenólicos

Tienen un contenido relativamente bajo en té, pero incluyen ácido gálico, ácido clorogénico, ácido cafeico, ácido p-cumárico, ácido elágico, ácido quínico y galato de té. (figura 17)¹⁷⁰.

Se obtienen a partir de la hidrolisis de taninos encontrados en las hojas del té, como los ácidos hidroxicinámicos, hidroxibenzoicos, cafeoilquínicos y galoilquínicos¹⁶⁶.

4.1.3.2 Alcaloides

El té tiene una alta cantidad de cafeína (más abundante), teobromina y teofilina, que pueden transformarse en flavo-alcaloides. Poseen efectos antioxidantes, antidiabéticos y antiobesidad¹⁷¹.

A diferencia con las biodisponibilidades bajas de los polifenoles, la cafeína tiene una biodisponibilidad aproximada al 100 % y es metabolizada principalmente por los citocromos P450 1A2 a dimetilxantinas y teofilina¹⁶⁸.

La cafeína es una 1,3,7-trimetilxantina y la teobromina una 3,7- dimetilxantina El té contiene aproximadamente un 3% de cafeína. Ambos compuestos muestran una respuesta estimulante en el cuerpo. Los productos metabólicos de la cafeína son la paraxantina y la teofilina. La cafeína es un antagonista del receptor GABA y la teobromina del receptor de adenosina, por lo que tienen un papel importante en diversas patologías¹⁶⁶.

Además, la cafeína se encuentra de forma natural en el té y el café y tiene un papel como estimulante del sistema nervioso central al inhibir la Hidrolasa de la diester fosfórica, está relacionada estructuralmente con la adenosina y actúa como antagonista del receptor de adenosina con actividades psicotrópicas y anti-inflamatorias¹⁵⁴.

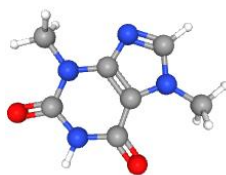
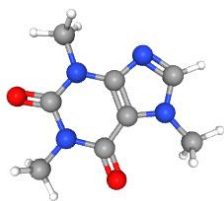
El ser humano ha descubierto los diversos beneficios en la salud de las metilxantinas, hoy en día la principal fuente de cafeína es el café preparado, seguido del té, cola y bebidas energéticas.

Tabla 13. Contenido de cafeína de los alimentos y bebidas de consumo habitual.

Producto	Cafeína (mg)
Café de filtro (200 ml)	90
Bebida energética (250 ml)	80
Té (220 ml)	50
Cola (355 ml)	40
Chocolate negro (50 g)	25
Chocolate con leche (50 g)	10

Fuente: Elaboración propia con base en referencia¹⁷²

Figura 21. Estructura 3D de los principales alcaloides presentes en el té.



Cafeína
Pubchem CID: 2519
MF: C₈H₁₀N₄O₂
MW: 194.19g/mol

Teobromina
Pubchem CID: 5429
MF: C₇H₈N₄O₂
MW: 180.16g/mol

Teofilina
Pubchem CID: 2153
MF: C₇H₈N₄O₂
MW: 180.16g/mol

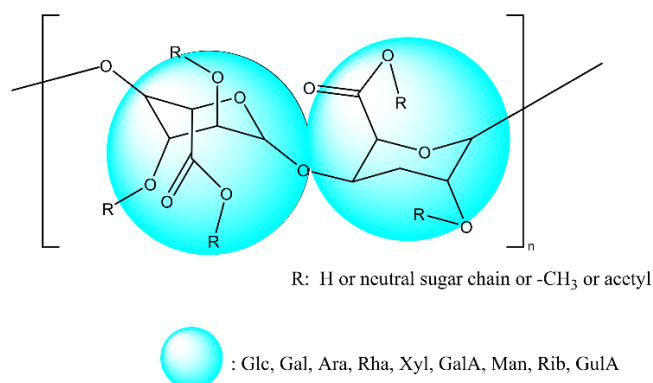
Fuente: Elaboración propia con base en referencia^{153,170}

4.1.3.3 Polisacáridos

Son otro tipo de componente principal y su contenido podría aumentar junto con la madurez de la hoja cruda, tienen alto peso molecular dada la presencia de monosacáridos como glucosa (Glc), galactosa (Gal), arabinosa (Ara), ramnosa (Rha), xilosa (Xyl), ácido galacturónico (GalA), manosa (Man), ribosa (Rib), glucurónido y también contienen Fe, Mg, Zn, Se. Poseen acidez neutra o ácida y conjugación con proteínas, polifenoles y iones metálicos. Pueden contribuir a los efectos antioxidantes, inmunorreguladores, anticancerígenos, antidiabéticos y antiobesidad del té y sus extractos¹⁷¹.

Las hojas de té contienen alrededor del 1,5 al 13 % de polisacáridos, estos están unidos a proteínas sin almidón que contienen un 44,2 % de azúcar neutro, un 43,1 % de glioxilato y un 3,5 % de proteína. Las proteínas contienen múltiples unidades de monosacáridos unidas por enlaces glucosídicos. La composición compleja de los TPS afecta los métodos de aislamiento y extracción (precipitación alcohólica acuosa y método de extracción ultrasónica)¹⁷³.

Figura 22. Posibles estructuras químicas de los polisacáridos del té

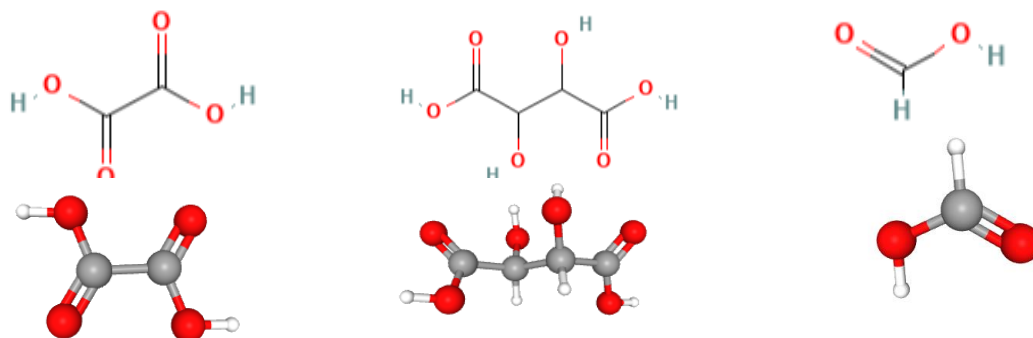


Fuente: Elaborado con base en la referencia ¹⁷³

4.1.3.4 Ácidos Orgánicos

Los ácidos orgánicos en el té verde, como sustancia soluble en agua, son uno de los principales componentes que afectan el aroma. Se han aislado e identificado más de 40 ácidos orgánicos del té¹⁶⁶.

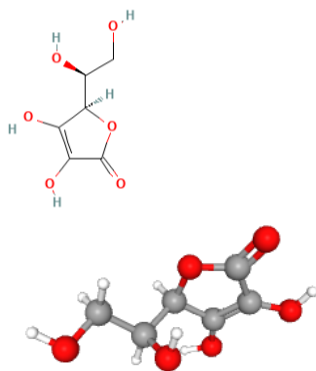
Figura 23. Estructura 2D y 3D de los principales ácidos orgánicos presentes en el té



Ácido oxálico
 Pubchem CID: 971
 FM: C₂H₂O₄
 MM: 90.03g/mol

Ácido tartárico
 Pubchem CID: 875
 FM: C₄H₆O₆
 MM: 150.09g/mol

Ácido fórmico
 Pubchem CID: 284
 FM: CH₂O₂
 MM: 46.025g/mol

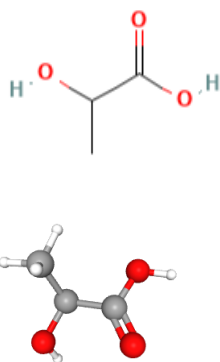


Ácido ascórbico

Pubchem CID: 54670067

FM: C₆H₈O₆

MM: 176.12g/mol

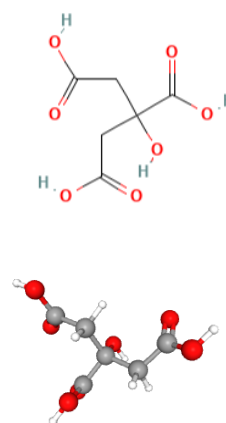


Ácido Láctico

Pubchem CID: 612

FM: C₃H₆O₃

MM: 90.08g/mol



Ácido cítrico

Pubchem CID: 311

FM: C₆H₈O₇

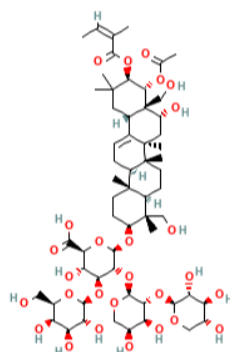
MM: 192.12g/mol

Fuente: Elaboración propia con base en referencia^{153,166}.

4.1.3.5 Saponinas

Dentro de los componentes activos del extracto de té, se encuentra la teasaponina, un ingrediente que no ha sido investigado mucho, pero recientemente se ha estudiado su efecto sobre la inflamación en el hipotálamo y los tejidos periféricos. Químicamente pertenece a las saponinas triterpénicas pentacíclicas de tipo oleanano¹⁷⁴.

Figura 24. Estructura de Teasaponina



Teasaponina

Pubchem CID: 11953922

FM: C₅₉H₉₂O₂₇

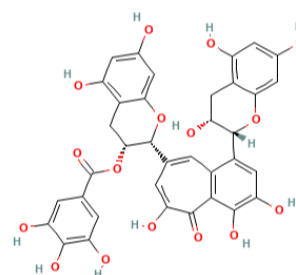
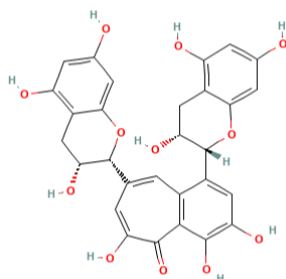
MM: 1233.3g/mol

Fuente: Elaboracion propia con base en referencias^{153, 174}.

4.1.3.6 Pigmentos

Las catequinas oxidadas (oolong, negro y oscuro) se denominan teaflavinas y terarubinas, thearubiginas y las teabrowninas. Se han identificado 4 isómeros, incluidos la teaflavina, la teaflavina-3-galato, la teaflavina-3'-galato y la theaflavina-3,3'-galato. Algunas de estas son mezclas complejas de polifenoles y polímeros. Estos también poseen propiedades beneficiosas para la salud¹⁶⁶.

Figura 25. Estructura química de algunos pigmentos



Teaflavina

Pubchem CID: 135403798

FM: C₂₉H₂₄O₁₂

MM: 564.5g/mol

Teaflavina-3-O-Gallate

Pubchem CID: 135458101

FM: C₃₆H₂₈O₁₆

MM: 716.6g/mol

Fuente: Elaboración propia con base en referencia¹⁵³.

4.1.3.7 Aminoácidos

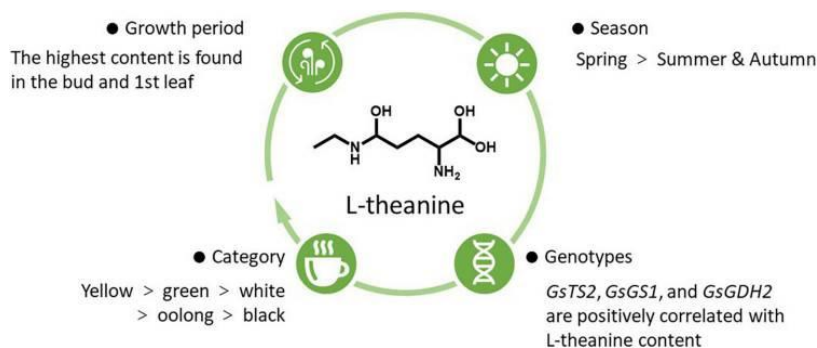
El ácido aspártico, glutámico, la arginina, la alanina, la tirosina y la teanina son los aminoácidos presentes en el té, aunque bien de acuerdo con la fermentación este perfil podría variar. La teanina es un aminoácido no proteico especial del té, específicamente la L-teanina se ha informado que actúa sobre la relajación, el rendimiento cognitivo, el estado emocional, la calidad del sueño, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la obesidad y el resfriado común¹⁷¹.

De hecho, este aminoácido se absorbe de forma efectiva a nivel intestinal por un sistema de transporte de metionina y luego se distribuye teniendo casi un 100 % de biodisponibilidad y se excreta inalterado a través del riñón o después de la hidrólisis a ácido

glutámico y etilamina. Al igual que la cafeína, es neurológicamente activo, ya que cruza la barrera hematoencefálica lo cual explica sus efectos¹⁶⁸.

La L-teanina aporta un sabor característico a caramelo que contrarresta el sabor amargo de la cafeína, se usa como un índice para estimar la frescura del té y tiene variados beneficios para la salud. Su contenido puede variar por factores como la categoría del té (té verde, blanco, etc.), según la expresión de sus genes relacionados con el metabolismo, la temperatura, la estación y finalmente se puede ver afectado por el período de crecimiento (brote, primera hoja, segunda hoja, tercera hoja y hoja vieja)¹⁷⁵.

Figura 26. Factores que influyen en el contenido de L-teanina en las hojas de té



Fuente: Elaborado con base en la referencia¹⁷⁵

4.1.3.8 Componentes de la flor del té

La composición química de la flor del té consiste principalmente en catequinas, polisacáridos, proteínas, aminoácidos y saponinas, y por tanto puede proporcionar grandes beneficios como antioxidante, antiinflamatorio, inmunoestimulante, antitumoral, hipoglucemiante, antiobesidad y antialérgico. Además, la flor del té contiene una proteasa que puede elevar el contenido de aminoácidos libres en su infusión. Sus componentes químicos son similares a los encontrados en las hojas, pero en diferentes proporciones, (ver tabla 14).

Tabla 14. Comparación de constituyentes químicos representativos entre hojas y flores del té

Componentes químicos	Hojas de té (mg/g)	Flores de té (mg/g)
----------------------	--------------------	---------------------

Catequinas totales	105,85–112,72	2,45–39,12
EGCG	18,10–54,06	0,23–19,71
ECG	1.11–2.07	< 0.07–8.5
EGC	13.44–36.53	< 0.07–19.57
EC	4.90–7.27	0.14–4.06
C	5,37–6,51	< 0,05–3,13
Flavonoles totales	30	1,67–10,56
Polisacáridos	130	29,3–98
Saponinas	72,3–121,8	10,35–78,84
Cafeína	34,86	3,48–10,70
Proteína	150	300–500
L-teanina	0,41–4,05	4,77
Aminoácidos totales	1,19–6,99	8,09
Volátiles	< 0.1	0.29

EGCG: (-)-epigallocatequina 3-O-galato; ECG: (-)-epicatequina 3-O-galato; EGC: (-)-epigallocatequina; CE: (-)-epicatequina; C: (+)-catequina. Fuente: Elaboración con base en la referencia¹⁷⁶.

4.2 Actividad biológica

4.2.1 Actividad biológica de los componentes activos de *Garcinia cambogia*, relacionados con la obesidad

En el siguiente apartado, se revisan los mecanismos y procesos celulares existentes en la literatura, por los cuales subyacen sus posibles efectos en la salud de las personas obesas.

Se han propuesto diferentes mecanismos para perder peso a base de *Garcinia cambogia* (*G. cambogia*) y su principal componente el Ácido Hidroxicítrico (HCA), tales como regulación de la serotonina, supresión de la ingesta de alimentos, disminución de la

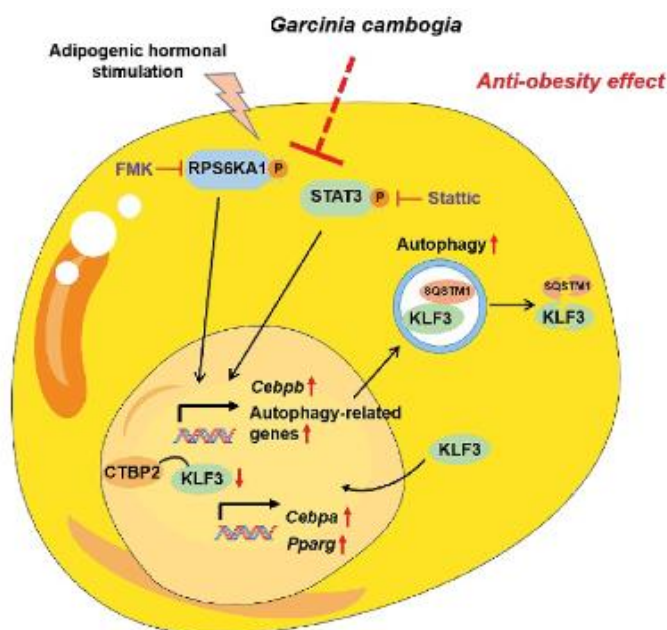
lipogénesis (almacenamiento en el tejido adiposo), aumento de la oxidación de ácidos grasos (para obtener energía), regulación a la baja de una serie de genes asociados con la obesidad y reducción de los niveles de insulina y leptina en plasma ¹⁷⁷.

El tejido adiposo, además de lugar de almacenamiento del exceso de energía en forma de lípidos, es un órgano endocrino con un papel fundamental en la homeostasis metabólica. El aumento de este tejido es una de las principales causas de la obesidad y sus complicaciones como los trastornos metabólicos. La adipogénesis implica procesos que están regulados por diversos factores de transcripción adipogénicos, como los CEBP (CCAAT/proteína de unión potenciadora (C/EBP)) y PPARG (receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas). Estos factores de transcripción son claves y están controlados por múltiples reguladores positivos y negativos. Por lo tanto, el control de estos reguladores es importante para iniciar la expresión de factores de transcripción relacionados con la adipogénesis e iniciar la diferenciación¹⁷⁸.

Por su parte, en pacientes obesos y modelos animales, mecanismos como la autofagia, la cual es un proceso de degradación celular que mantiene la homeostasis, están alterados y en consecuencia regular este proceso a la baja está relacionado con disminución de tejido adiposo y aumento de la sensibilidad a la insulina¹⁷⁸.

En un estudio se demostró que el extracto de *G. cambogia*; suprimió la expresión de CEBPB al regular su transcripción en células diferenciadas 3T3-L1; inhibió la degradación autofágica selectiva mediada por Sequestosoma 1 (SQSTM1) del factor 3 similar a Krupel (KLF3) un regulador negativo de la adipogénesis, al suprimir el flujo autofágico e incrementó el complejo KLF3-Proteína de unión C-terminal 2 (CTBP2) que afecta la transcripción de Cebpa y Pparg en células diferenciadas 3T3-L1; y finalmente inhibió la Proteína cinasa S6 ribosomal alfa 1 (RPS6KA1) y el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3), moléculas diana que a su vez desempeñan un papel importante en la regulación de CEBPB y la autofagia en la diferenciación de adipocitos ¹⁷⁸.

Figura 27. Mecanismo propuesto para el efecto antiobesidad del extracto de *Garcinia cambogia* en tejido adiposo



Fuente: Imagen tomada de referencia¹⁷⁸.

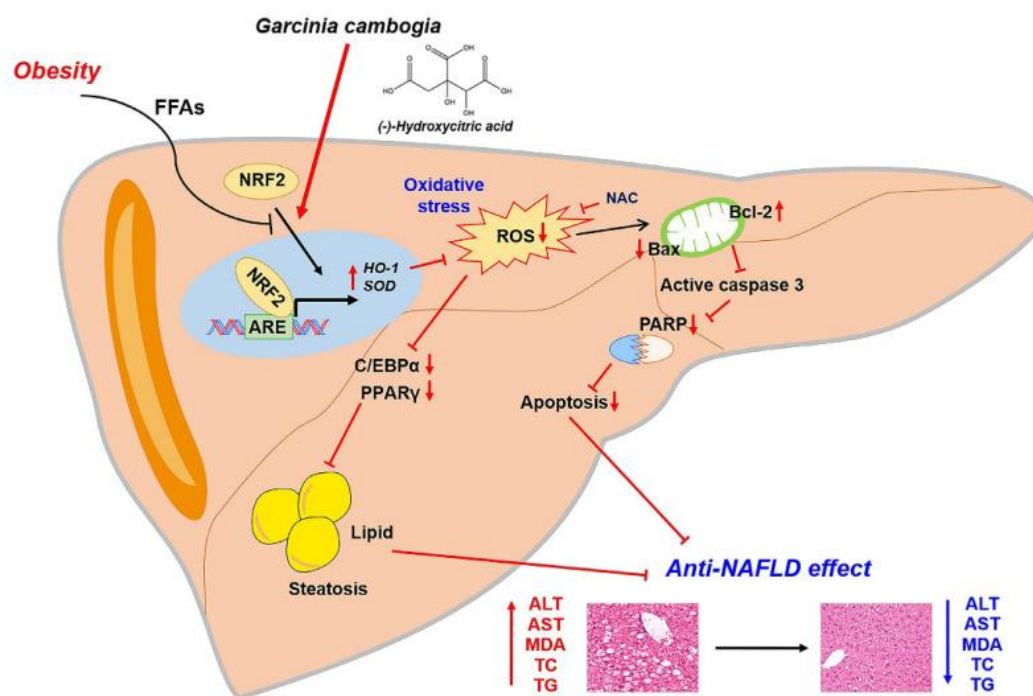
La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) es una enfermedad hepática crónica caracterizada por una acumulación excesiva de grasa en los hepatocitos y está asociada con la obesidad, desequilibrio energético, factores genéticos y ambientales. Además, una acumulación excesiva de ácidos grasos libres (FFA) y la resistencia a la insulina desencadenan un desequilibrio entre la entrada y la eliminación de lípidos hepáticos y la perturbación de la homeostasis redox, lo que provoca especies reactivas de oxígeno (ROS). El desequilibrio redox conduce a un incremento de genes lipogénicos, disfunción mitocondrial hepática y procesos inflamatorios y oxidativos¹⁷⁹.

Si los sistemas de defensa antioxidantes funcionan de modo normal, pueden regular la homeostasis oxidativa. Un ejemplo son los factores de transcripción como el Factor Nuclear Eritroide 2 (NRF2), el cual se une al elemento de respuesta antioxidante (ARE), activando respuestas antioxidantes a nivel celular mediante la transcripción de genes antioxidantes, como la hemooxigenasa 1 (HMOX1) y el superóxido dismutasa (SOD) para regular el estrés oxidativo. Se ha demostrado que NRF2 contribuye a la supresión de

NAFLD mediante la regulación negativa de la expresión lipogénica. Una sobreexpresión de NRF2 aumenta la proteína mitocondrial antiapoptótica Bcl-2 y disminuye la expresión de la proteína X asociada a Bcl-2 (BAX) y por lo tanto se da una atenuación de la respuesta oxidativa y apoptótica. Según lo expuesto, la regulación de NRF2 no solo controla el estrés oxidativo, sino que también mejora la NAFLD, que es un objetivo terapéutico potencial para proteger de la enfermedad hepática¹⁷⁹.

En el estudio de Han et al.¹⁷⁹, *G. cambogia* (40–80 µg/ml), suprimió la esteatosis hepática y la apoptosis en el hígado de ratones alimentados con una dieta rica en grasas (HFD) y en células HepG2 tratadas con ácidos grasos libres (FFA), mejorando niveles séricos anormales de los parámetros medidos, como la alanina aminotransferasa (ALT)) y la aspartato aminotransferasa (AST), también inhibió la regulación positiva inducida por HFD y FFA de la expresión de C/EBP α y PPAR γ , y la transcripción de ácido graso sintasa (FASN), proteína transportadora de ácidos grasos (FABP4) y la esteroil-CoA desaturasa (SCD) implicados en la regulación de la lipogénesis, finalmente redujo las alteraciones causadas por HFD y FFA, aumentó la relación Bcl-2/Bax e inhibió la activación de caspasa-3 y la escisión de PARP para regular la apoptosis. Estas normalizaciones se debieron a su acción antioxidante a través de la activación de la vía NRF2-ARE, este proceso se resume en la figura 28.

Figura 28. Mecanismo propuesto del efecto protector de *G. cambogia* contra NAFLD, mediante a la inhibición de la esteatosis hepática y la apoptosis en el hígado.



Fuente: Imagen obtenida de referencia¹⁷⁹.

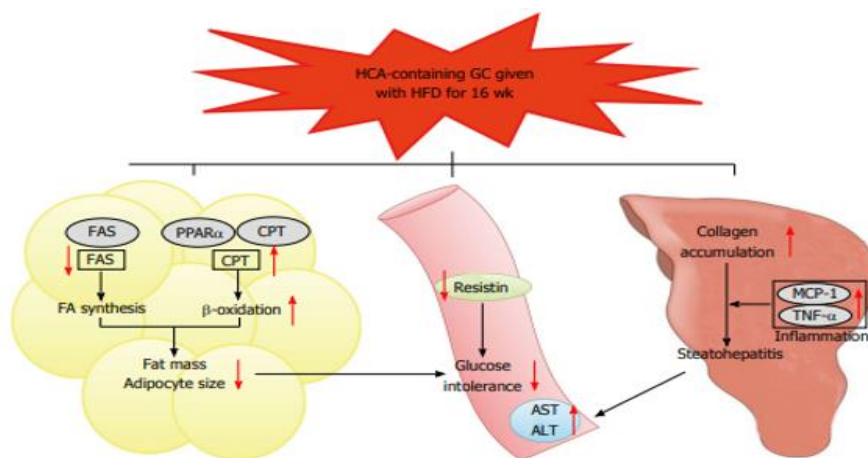
Kim et al.¹⁸⁰, observaron que la suplementación con GC (1 %, p/p) con HFD durante 16 semanas no incidió en cambios relevantes en el peso corporal ni en la ingesta de alimentos en ratones. Sin embargo, encontraron disminuciones significativas en el peso del tejido adiposo blanco (WAT) visceral y el tamaño de los adipocitos. Asociaron estas disminuciones a la baja en la actividad de la Sintasa de Ácidos Grasos (FAS) y su expresión génica. Esta es una enzima clave implicada en la síntesis *de novo* de ácidos grasos y WAT es un sitio importante de síntesis y almacenamiento de ácidos grasos.

Además, proponen un aumento en la actividad de la carnitina palmitoiltransferasa (CPT), así como la oxidación de ácidos grasos en el WAT del epidídimo, tras la suplementación con GC. Tal efecto está acompañado por un aumento en la expresión de ARNm de genes involucrados en la oxidación de ácidos grasos como CPT y PPARα. La CPT es una de las principales enzimas limitantes de la velocidad de oxidación de ácidos grasos, y su expresión génica está regulada por PPARα en los adipocitos. Hubo también una mejora en tolerancia a la glucosa en ratones obesos. El nivel de resistina en plasma se

redujo significativamente con la suplementación con GC. La resistina es una adipocina propuesta que relaciona la obesidad con la resistencia a la insulina¹⁸⁰.

La suplementación con GC no afectó la lipogénesis hepática y la formación de gotas de lípidos, pero aumentó el colágeno, así como la expresión proinflamatoria de ARNm de MCP-1 y TNF- α en el hígado de ratones, los cuales exhibieron una función hepática alterada dadas las elevaciones de aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) indicativo de una posible lesión hepática. Finalmente, se concluye que la suplementación con GC contribuye a la esteatohepatitis al aumentar la acumulación de colágeno hepático y la expresión de MCP-1 y TNF- α en el hígado de ratones alimentados con HFD¹⁸⁰.

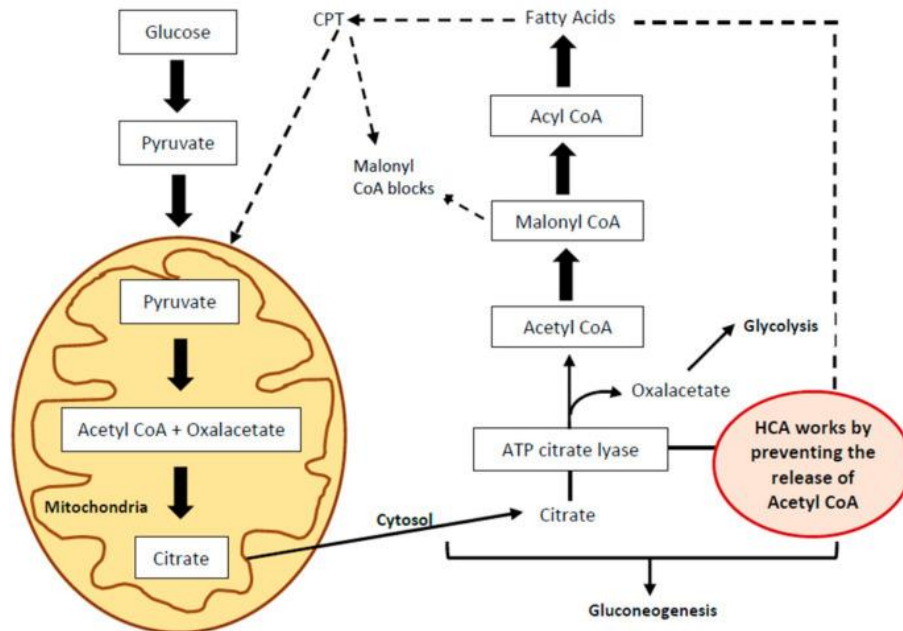
Figura 29. Resumen de los efectos a largo plazo de la suplementación con GC sobre la adiposidad, la tolerancia a la glucosa y la esteatohepatitis en ratones obesos.



Fuente: Imagen obtenida de referencia¹⁸⁰.

Por otra parte se ha descubierto que HCA reduce el aumento de peso al inhibir la ATP citrato liasa (ACL), una enzima responsable de catalizar la conversión extramitocondrial de citrato a oxaloacetato y acetil coenzima A (acetil-CoA), un componente básico para la síntesis de ácidos grasos. De este modo, HCA reduce el conjunto de acetil-CoA y, posteriormente, malonil-CoA, lo que limita la disponibilidad de dos grupos de carbono necesarios para la síntesis de grasas y colesterol¹⁸¹.

Figura 30. Efecto de *Garcinia cambogia* en la inhibición de la ATP Citrato Liasa



Fuente: Imagen obtenida de referencia ¹⁸¹.

La inhibición de ATP citrato liasa y la activación de carnitina palmitoil transferasa-I por HCA se analizó en un estudio clínico a niveles antropométricos y de perfil de lípidos en plasma en 100 personas obesas, las cuales recibieron una cápsula de 600 mg (250mg de extracto al 60.66% de HCA y 350 mg de polvo) de *Garcinia* dos veces al día durante tres meses. Estos mismos autores complementaron con un estudio computacional basado en un modelo metabólico hepático detallado para incorporar el efecto de HCA a nivel de vía metabólica. Se realizó un análisis de perturbación de la actividad de ATP citrato liasa en la ruta metabólica para simular el efecto neto de HCA¹⁸¹.

Se observaron reducciones significativas en el peso corporal y mejora de los perfiles de lípidos en sujetos obesos. Además, el análisis de micromodelos muestra una disminución en la síntesis de ácidos grasos, triglicéridos y flujos del ciclo de la urea junto con un aumento en los flujos de síntesis de glucógeno y proteínas¹⁸¹.

Las investigaciones sugieren que el HCA tiene cualidades supresoras del apetito a través de la producción de glucógeno hepático y la posterior activación de los glucorreceptores que generan sensaciones de saciedad por un aumento del nivel de

serotonina. Además, podría mostrar un efecto anorexígeno a través de la reducción del acetil CoA, y la posterior disminución de los niveles de malonil CoA que es inhibidor de Carnitina palmitoiltransferasa I(CPT-1); en consecuencia, la producción limitada de malonil CoA, reduce la inhibición de CPT-1 y se acelera la oxidación de lípidos, lo que puede resultar en una mayor pérdida de grasa con el ejercicio aeróbico. El neuropéptido Y (NPY) también se ha implicado en la supresión del apetito de HCA, ya que la concentración basal se redujo en los tejidos hipotalámicos como resultado de la suplementación con HCA ^{182,183}.

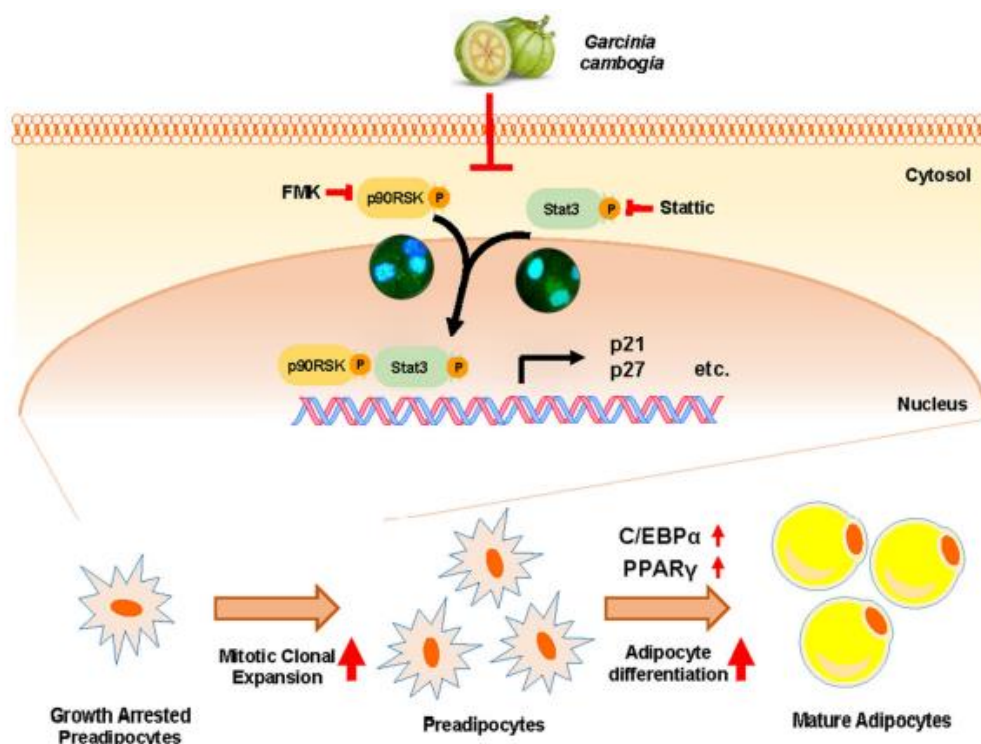
Según Vasques et al.¹⁸⁴, tras analizar el efecto de *G. cambogia* sobre el perfil lipídico, parámetros endocrinos, calorimétricos y antropométricos de mujeres obesas de 25-60 años, las cuales recibieron 2,4 g (800 mg 3×/día) de extracto (50% de HCA) o placebo durante 60 días. Los TG se redujeron significativamente, pero no se observó respuesta sobre otras variables del perfil lipídico, ni sobre los parámetros antropométricos y calorimétricos. Los niveles de leptina e insulina no cambiaron significativamente después del tratamiento. El tratamiento a corto plazo con *G. cambogia* demostró un efecto hipotriglicéridémico, que no parece estar relacionado con cambios en la leptinemia.

La adipogénesis abarca procesos regulados por diferentes proteínas. Estos procesos incluyen la expansión clonal mitótica (MCE), diferenciación temprana y diferenciación terminal. Durante MCE, células quiescentes en fase G0/G1 vuelven a entrar sincrónicamente en las fases S y G2 y el número de células aumenta antes de que se expresen los genes adipogénicos. Para la progresión del ciclo celular, inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina (CDK), como p21 y p27, están regulados a la baja. Luego se sintetizan y activan proteínas ciclinas y complejos CDK reguladores, como ciclina E1-CDK2 y ciclina D1-CDK4. Además, la proteína de retinoblastoma (Rb) se fosforila, liberando el factor de transcripción E2F y estimulando la transcripción de genes necesarios para la transición G1/S y la síntesis de ADN ¹⁸⁴.

Un estudio demostró hallazgos en preadipocitos 3T3-L1 sometidos a MCE, en los cuales extracto de *G. cambogia* suprimió la adipogénesis inducida por dexametasona e insulina en una etapa temprana; al reducir la proliferación y promover la detención de G0/G1 e inhibiendo la progresión del ciclo celular. Mejoró además la expresión de

inhibidores de CDK como p21 y p27, suprimiendo la activación de complejos ciclina E1-CDK2 y fosforilación de Rb. Finalmente, el extracto promovió la detención de G0/G1 al inhibir la fosforilación y la translocación nuclear la quinasa ribosomal S6 p90 (p90RSK) y Stat3. Inhibidores específicos de p90RSK (FMK) y Stat3 (estático) regularon la proliferación celular y la adipogénesis. Además, el extracto de *G. cambogia* inhibió la diferenciación adipogénica en adipocitos 3T3-L1 al suprimir la expresión de PPAR γ y C/EBP α . Lo cual es consistente con anteriores resultados de esta investigación ¹⁸⁴.

Figura 31. Mecanismo propuesto del efecto de *Garcinia cambogia* sobre la expansión clonal mitótica (MCE) y la diferenciación de adipocitos.



Fuente: Imagen obtenida de referencia ¹⁸⁵.

Tabla 15. Resultados de algunos estudios con suplementación de *Garcinia cambogia*/HCA

Duración de	Participantes	Tratamiento	Resultado
-------------	---------------	-------------	-----------

el estudio			
16 semanas	20 ratas divididas en dos grupos de 10	Grupo 1: HFD (45% LIP, 20% PROT e 35% CHO) sin suplementación; Grupo 2: DFH + suplementación de GC (1%, kg/peso)	GC protegido contra la obesidad inducida por HFD a través de la modulación de la síntesis de ácidos grasos y β oxidación, pero fibrosis hepática inducida, inflamación y estrés oxidativo.
10 semanas	30 ratas divididas en tres grupos de igual número	Grupo 1: control (dieta basal 2% de aceite vegetal líquido y 0% de colesterol); Grupos 2 y 3: dietas 2% de aceite vegetal líquido, 5% de aceite vegetal hidrogenado y 3% de colesterol Grupo 3 recibido 2390 mg/día de GC a partir del día 45.	La suplementación del GC HFD no logró reducir los crecientes niveles de lípidos séricos.
16 semanas	Ratones C57BL/6J propensos a obesidad	Los ratones fueron alimentados con HFD (45% LIP) con y sin CG (1% kg/peso).	Las altas ingestas de HCA por si solas no da lugar a signos de inflamación o hepatotoxicidad.
18 semanas	48 mujeres posmenopáusicas, saludables, exámenes bioquímicos normales, entre 50 y 70 años, IMC entre 25 y 39.9 dividido en tres grupos	Grupo 1: 2800 mg/día GC; Grupo 2: 5600 mg/día de GC Grupo 3: Control (placebo = 12 cápsulas por un total de 4080 mg/día de aceite de palma).	No se observaron efectos significativos con la administración del GC dosis o nivel de efecto adverso (NOAEL) en humanos a dosis de 4000 mg/día.
1 semana	8 hombres sanos mayores de 22	Después de 60 min de ejercicio de ciclismo en 70-75% VO ₂ max	La suplementación de HCA aumenta la tasa de glucógeno síntesis en el

	años	recibieron 500 mg de HCA con una comida rica en (CHO 80%, 8% Lípidos, 12% PROT).	músculo esquelético humano y mejora la insulina posprandial sensibilidad.
8 semanas	20 practicantes de físico regular actividad separada en dos grupos de 10 miembros	Grupo 1: dieta normocalórica Grupo 2: dieta normocalórica + 2 cápsulas de 500 mg/día GC.	La combinación de dieta y ejercicio actividad sigue siendo la más adecuada para cambios positivos en la composición corporal.

Fuente: Elaboración propia con base en referencia¹²

4.2.2 Actividad biológica de los componentes activos de *Camellia sinensis* (té verde), relacionados con la obesidad.

Esta sección destaca las actualizaciones recientes sobre los mecanismos del té y sus componentes en su acción para controlar la obesidad.

4.2.2.1 Acción sobre la inhibición de las enzimas digestivas

Los productos a base de plantas tienen componentes que pueden, entre otras funciones, unirse a enzimas e inhibir su actividad. Se ha estudiado la presencia de inhibidores de carbohidratos y enzimas hidrolizantes de glicéridos como la α -glucosidasa, la α -amilasa y la lipasa en ayuda a controlar el nivel de glucosa en sangre en pacientes con diabetes tipo 2 y a prevenir la obesidad¹⁸⁶.

Jamous et al.¹⁸⁶, mediante un estudio evaluaron las actividades antioxidantes e inhibidoras de la lipasa pancreática porcina (PPLI) de 90 extractos de plantas. La actividad antioxidante se evaluó utilizando los ensayos de capacidad de eliminación de radicales libres (DPPH) y poder reductor (RP). Entre extractos analizados, el 41,0 % mostró una actividad antilipasa de más del 50 %. Una de las plantas más activas por medio del valor IC 50 fue *Camellia sinensis* (0.5 mg/ml), dado su alto contenido de catequinas aisladas de sus hojas.

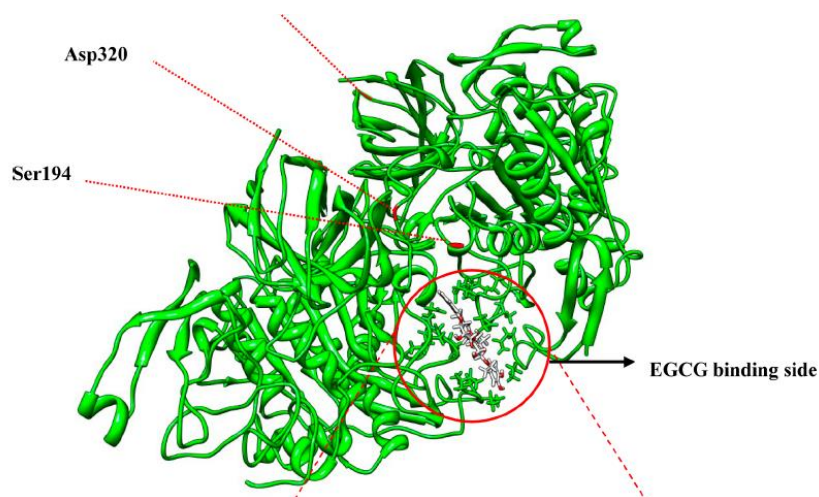
Los polifenoles han evidenciado una fuerte actividad inhibidora contra la lipasa pancreática, deterioro de la adipogénesis, supresión del apetito, la mejora de las defensas de

oxidación celular, la activación de la proteína quinasa activada por AMP en el músculo esquelético, tejido adiposo e hígado, y mejora la inflamación sistémica, la hiperglucemia y la resistencia a la insulina. Estos mecanismos reducen la obesidad y disminuyen los efectos adversos y sus complicaciones¹⁸⁶.

Wu et al.¹⁸⁷, determinaron la actividad inhibidora de la lipasa por parte de EGCG y caracterizaron las interacciones usando técnicas de espectroscopía de fluorescencia, dicroísmo circular (CD), calorimetría de titulación isotérmica (ITC) y análisis de acoplamiento molecular para ayudar a dilucidar la naturaleza de la unión entre las catequinas y la lipasa.

La actividad de la lipasa se inhibió cada vez más con el aumento de la concentración de EGCG. El índice de inhibición fue del 33 % con EGCG a 800 µg/mL. EGCG se unió a la lipasa con una afinidad de $K_a = 2,70 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1}$. Los parámetros termodinámicos sugirieron que la interacción fue espontánea, con enlaces de hidrógeno y una fuerza electrostática quizás principalmente responsable de la interacción, con una interacción 1:1 de lipasa a EGCG. Por lo tanto, EGCG podría actuar como un factor nutricional dado su potencial para inhibir la actividad de la lipasa¹⁸⁷.

Figura 32. Representación 2-D del complejo EGCG-lipasa. (EGCG color blanco)



Fuente: Imagen obtenida de referencia ¹⁸⁷.

Glisan et al.¹⁸⁸, en un estudio *in silico*, proporcionan información mecánica sobre los efectos inhibitorios de la teaflavina contra la lipasa pancreática. Sus resultados se explicaron en un modelo *in silico* propuesto que muestra que las teaflavinas interactúan con un bolsillo inhibitor adyacente al dominio de unión al sustrato. Dada la potencia de inhibición relativamente alta y la naturaleza de esta lipasa secretada en la luz del intestino delgado, es probable que la teaflavina desempeñe un papel en los efectos preventivos de la obesidad del té.

Qunqin et al.¹⁸⁹, investigaron los efectos inhibitorios y los posibles mecanismos de los polifenoles del té en la inhibición de la α -amilasa, la cinética enzimática, el espectro de absorción ultravioleta (UV) y el espectro de fluorescencia de esta. Los resultados mostraron que los polifenoles del té Oolong, EGCG y EGCG3"Me, exhibieron efectos inhibidores contra la amilasa α , y sus valores de concentración inhibitoria media (IC50) fueron 0,375, 0,350 y 0,572 mg/mL, respectivamente.

Los resultados del gráfico doble recíproco de Lineweaver-Burk indicaron que los tipos inhibitorios de los polifenoles del té Oolong y EGCG eran competitivos, mientras que EGCG3"Me tenía un patrón no competitivo. Los polifenoles del té Oolong, EGCG y EGCG3"Me indujeron el desplazamiento hacia el rojo de la absorbancia UV y la extinción de la fluorescencia de la α -amilasa, lo que sugiere posibles cambios en la conformación de la α -amilasa. Las diferencias de efectos inhibitorios y tipos de inhibición para EGCG y EGCG3"Me podrían deberse a su diferencia estructural (el grupo hidroxilo en C-3 en el anillo D de EGCG sustituido por un grupo metoxi, formando EGCG3"Me)¹⁸⁹.

4.2.2.2 Mecanismos de acción antioxidantes del té y la traducción de señales

Los polifenoles del té pueden ejercer capacidades antioxidantes a través de los siguientes mecanismos: oxidantes directamente reductores, iones metálicos quelantes, transferencia de hidrógeno, eliminación de radicales libres, mejora las actividades de las enzimas antioxidantes; contenidos crecientes de antioxidantes endógenos, y la regulación de genes relacionados con los antioxidantes¹⁹⁰.

Las vías de señalización y transducción de señales también juegan un papel importante en el equilibrio entre generar y eliminar radicales libres en el cuerpo, evitando el daño

ocasionado en el cuerpo por el estrés oxidativo. Los polifenoles pueden ser aliados al regular ciertas vías de señalización celular¹⁹¹.

Estudios *in vivo* han demostrado que los polifenoles del té reaccionan con especies reactivas de oxígeno (ROS), formando radicales de oxígeno fenólico relativamente estables, eliminando así los radicales libres. El electrón π en el anillo de benceno en la estructura del polifenol tiene un efecto de conjugación en el electrón único en el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo fenólico. En general, la capacidad de los polifenoles del té para eliminar las ROS depende del número de grupos hidroxilo en la estructura, el entorno y la estabilidad de los radicales fenólicos de oxígeno¹⁹¹.

No obstante, los polifenoles del té también protegen al cuerpo del daño oxidativo al regular diferentes tipos de actividades de enzimas oxidasas y antioxidantes. Pueden inhibir la xantina, la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), la lipoxidasa, la oxidasa cíclica y, de este modo, reducir la actividad de producción de radicales libres de oxígeno. Además, regulan la expresión de ciertas enzimas antioxidantes, como el superóxido dismutasa (SOD), glutatión S-transferasa (GST) y glutatión peroxidasa (GSH-Px), para disminuir el deterioro estructural causado por el daño oxidativo en las mitocondrias. El glutatión (GSH) es un sustrato reductor para GSH-Px en el proceso de eliminación de H₂O₂. El glutatión reductasa (GR) es una enzima clave que reduce el glutatión de un estado oxidado a un estado reducido. La glutamil cisteína sintetasa es la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de glutatión. Algunos componentes del té pueden aumentar la actividad de estas 2 enzimas y garantizar que GSH-Px elimine de forma continua los radicales libres de oxígeno¹⁹¹.

Algunos de los elementos catalizan reacciones de oxidación en el cuerpo y generan una gran cantidad de radicales libres. El calcio es uno de esos elementos; Ca²⁺ promueve la producción de xantina oxidasa. Los polifenoles del té inhiben la aparición de este proceso al quelar el Ca²⁺, la estructura de catecol en los polifenoles del té puede quelar Fe²⁺. EGC es la catequina con más efectividad para eliminar los radicales libres de lípidos¹⁹¹.

La epigallocatequina 3-O-galato del té (EGCG) *in vitro* exhibe una actividad de inhibición en la acumulación de ROS en el cuerpo, y puede acelerar la muerte celular programada al bloquear la síntesis de ADN en las células cancerosas. En la vía de

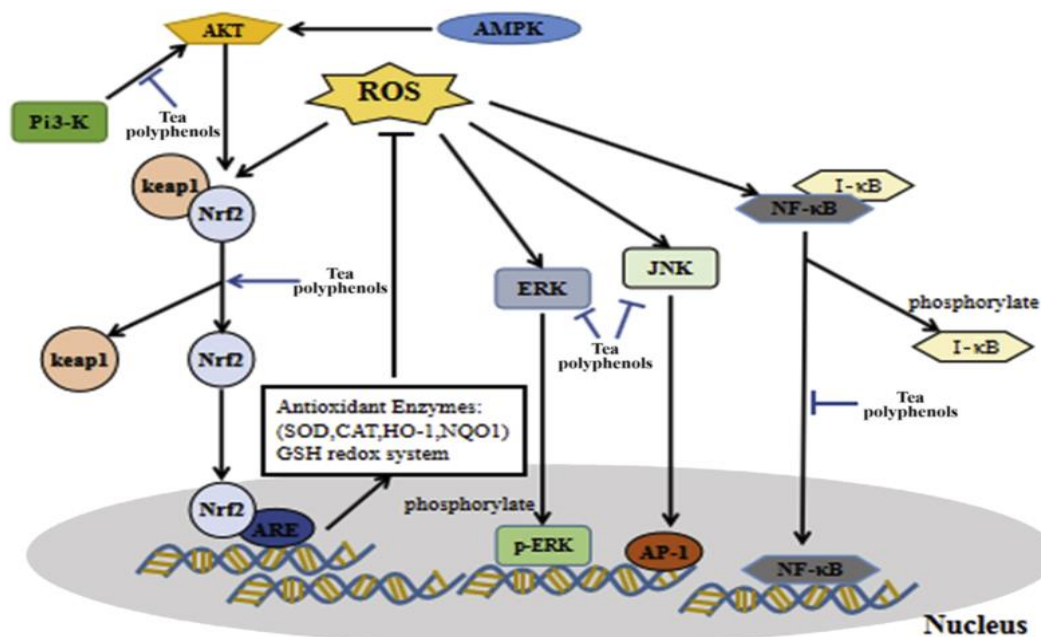
señalización celular, EGCG regula la apoptosis inducida por el estrés oxidativo a través de las vías de señalización de la proteína quinasa B (Akt) y la quinasa N-terminal c-Jun (JNK). La epicatequina regula al alza la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), la expresión del gen del elemento de respuesta antioxidante (ARE), mejorando así la capacidad del sistema de defensa antioxidante de la célula. Además, las vías celulares clave para los antioxidantes del cuerpo son el factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), el factor nuclear kappa B (NF-κB)¹⁹¹.

El factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2(Nrf2) es un importante factor de transcripción sensible a redox y regulador de ciertas enzimas antioxidantes y genes de desintoxicación, y con un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis redox del cuerpo. La proteína 1 asociada Keap1 es un inhibidor de Nrf2. En condiciones fisiológicas normales, keap1 se encuentra en un nivel relativamente bajo cuando se une a Nrf2, pero cuando las células se someten a estrés oxidativo, el complejo Nrf2-Keap1 se disocia y el Nrf2 no degradado se transfiere del citoplasma al núcleo y se une a ARE para promover la expresión de ciertos genes de enzimas antioxidantes¹⁹¹.

Los factores antioxidantes regulados por Nrf2 incluyen quinona oxidoreductasa 1 (NQO1), hemo oxigenasa-1 (HO-1), superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT). La expresión de HO-1 mediada por Nrf2 regula la actividad de P38 MAPK y las vías de señalización de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), vincula Nrf2 a la vía de señalización de MAPK y reduce la producción de ROS en animales. Los polifenoles pueden aumentar la expresión de enzimas antioxidantes, como NQO1 y GST, en el hígado y los pulmones de ratones a través de la vía Nrf2-ARE. Las vías principales para la activación de son Pi3-K/Akt y MAPK¹⁹¹.

La activación de este sistema MAPK tiene importantes efectos reguladores sobre el crecimiento celular, la diferenciación y la respuesta al estrés. Los estudios han encontrado que hay 3 vías involucradas en MAPK, la vía de señalización de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), la vía quinasa N-terminal c-Jun (JNK) y la vía de señalización p38 MAPK¹⁹¹.

Figura 33. Esquema de las vías celulares reguladas por los polifenoles del té durante su actividad



Fuente: Imagen obtenida de referencia ¹⁹¹.

Tang et al.¹⁹², analizaron las capacidades antioxidantes de las fracciones liposolubles, hidrosolubles e insolubles unidas de 30 téis chinos pertenecientes a las diferentes categorías, de té (verde, negro, etc.), mediante ensayos de poder antioxidante reductor férrico y capacidad antioxidante equivalente a Trolox. También, el contenido fenólico total de los téis se determinó mediante el método de Folin-Ciocalteu, el contenido de 18 compuestos fitoquímicos principales se validó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Encontraron que varios téis poseían una capacidad antioxidante muy fuerte y la cafeína, el O -glucósido y ocho catequinas, fueron los principales compuestos antioxidantes.

Choi et al.¹⁹⁰, evidenciaron los posibles mecanismos del efecto antiobesidad del extracto de té verde (GT) basados en respuestas fenotípicas y transcripcionales en un modelo animal obesogénico, con tejido adiposo blanco del epidídimo (eWAT) y transcriptomas de tejido hepático obtenidos de perfiles de secuenciación de RNA (RNA-seq). El tratamiento disminuyó la obesidad inducida por dieta alta en grasas, la dislipidemia, la esteatosis

hepática, la resistencia a la insulina y la respuesta inflamatoria. Al mismo tiempo se analizaron los mecanismos implicados en la regulación metabólica.

La suplementación resultó en la regulación positiva de los genes *Adipoq* y *Adrb3* relacionados con la señalización de AMPK en el eWAT de los ratones. Además, aumentó la expresión de *Glut4*, transportador esencial de glucosa. AMPK es un regulador clave del metabolismo energético celular y de la homeostasis energética de todo el cuerpo, específicamente del tejido adiposo. También favoreció la expresión de genes involucrados en la lipólisis, la oxidación de ácidos grasos y la termogénesis en el tejido adiposo. Dado el aumento en las vías transcripcionales involucradas en la biosíntesis de triacilglicerol en el tejido adiposo, de igual forma se redujo el peso del WAT. Se cree que GT restringe la disponibilidad de triglicéridos por el aumento simultáneo en la lipólisis, la oxidación y la termogénesis previo a la formación de gotas de lípidos en el tejido adiposo, contribuyendo a la reducción de la adiposidad ¹⁹⁰.

Otra posible explicación para la reducción de la grasa corporal observada podría ser el aumento de la respuesta transcripcional de la degradación de los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA). Según el análisis de vías de ingenio (IPA), los perfiles transcripcionales del eWAT de los ratones DIO tratados con GT estaban vinculados con la degradación de aminoácidos, en particular los BCAA, leucina, isoleucina y valina; son tres de los nueve aminoácidos esenciales que se han reconocido recientemente como reguladores de la homeostasis metabólica. La homeostasis de BCAA está controlada principalmente por el complejo de α -ceto deshidrogenasa de cadena ramificada (BCKD), la enzima limitante y cuya expresión se reduce en la obesidad. GT aumentó la expresión de ARNm de los componentes del complejo BCKD, *Bckdha*, *Bckdhb* y *Dbt*, en el eWAT¹⁹⁰.

Además, aumentó el gasto de energía durante la fase oscura, los ratones tratados con GT fueron metabólicamente más activos y se evidenció en su menor peso corporal y masa de grasa. GT mejoró la secreción endocrina, con disminución de quimiocinas, citocinas y hormonas. Se atenuaron los niveles plasmáticos de leptina, resistina y aumentó adiponectina plasmática, el cual es un regulador de la homeostasis de energía, con un aumento concomitante en la expresión del ARNm de *Adipoq* en el eWAT. El aumento de grasa corporal se relacionó con el aumento de marcadores inflamatorios, factor de necrosis

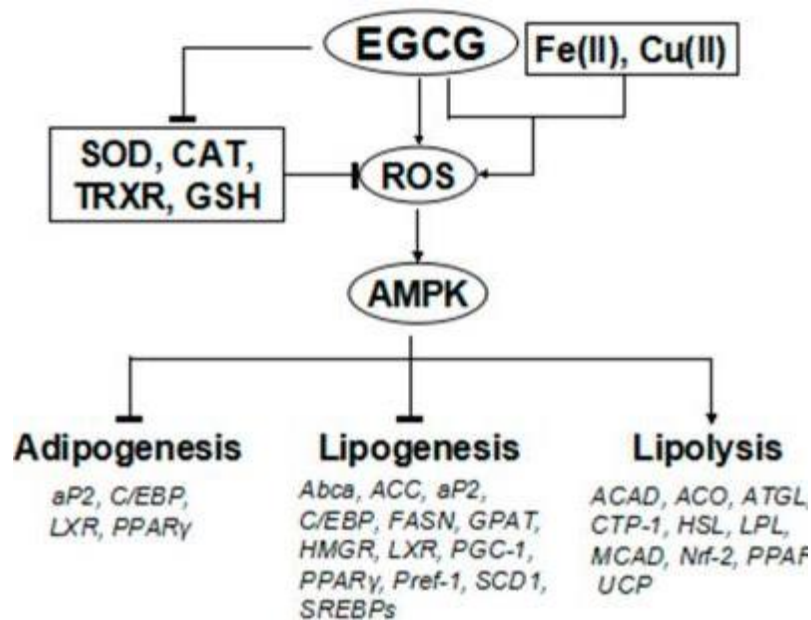
tumoral (TNF- α), proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), inhibidor del activador del plasminógeno-1(PAI-1) e interferón γ (IFN- γ), estos marcadores disminuyeron, evidenciando que GT puede suprimir la inflamación y mejorar las respuestas inmunitarias¹⁹⁰.

Finalmente, la suplementación con GT atenuó el contenido de lípidos hepáticos y plasmáticos, con una disminución de las actividades de las enzimas lipogénicas hepáticas (enzima málica y HMGCR). Esto sugiere que GT puede limitar la disponibilidad de lípidos hepáticos al inhibir la lipogénesis, reducir los marcadores de lipotoxicidad hepática, como AST y ALT, además de disminuir gotas de lípidos en comparación con el grupo con dieta alta en grasas, lo que indica una mejora de la esteatosis hepática¹⁹⁰.

La vía cAMP/PKA participa en la regulación del proceso de adipogénesis. La estimulación de la actividad de la serina/treonina quinasa proteína quinasa A (PKA) inhibe la adipogénesis mientras que la inhibición de la actividad de la PKA favorece el proceso adipogénico. Además, las vías de señalización de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK), quinasas Jun amino terminales (JNK) y proteínas quinasas activadas por estrés (p38/SAPK), están involucradas en la diferenciación de adipocitos y en la regulación de la adipogénesis¹⁹³.

Asimismo, estudios han demostrado que el té verde inhibe la expresión de genes y proteínas implicados en la adipogénesis, como CCAAT/proteína alfa de unión a potenciadores (C/EBP α), receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- γ) y receptor X hepático alfa (LXR- α) y lipogénesis, incluida la sintasa de ácidos grasos (FASN), la hidroximetilglutaril-CoA reductasa (HMGR), la acetil-CoA carboxilasa (ACC), la proteína de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP)-1c y la esteroil-CoA desaturasa -1 (SCD-1). Sin embargo, estimulan a los involucrados en la movilización de ácidos grasos, como acil-CoA oxidasa (ACO), lipasa sensible a hormonas (HSL), lipasa de triglicéridos adiposos (ATGL) y PPAR- α . EGCG actúa como prooxidante, mejorando la generación de ROS, que activan AMPK con la consecuente supresión de la adipogénesis y la lipogénesis, mientras que aumenta la lipólisis al regular la expresión génica y proteica de varias enzimas y factores de transcripción, lo que lleva al efecto antiobesidad¹⁹⁴.

Figura 34. Efectos de epigallocatequina-3-galato sobre el metabolismo de los lípidos a través de especies reactivas de oxígeno y proteína quinasa regulada por AMP

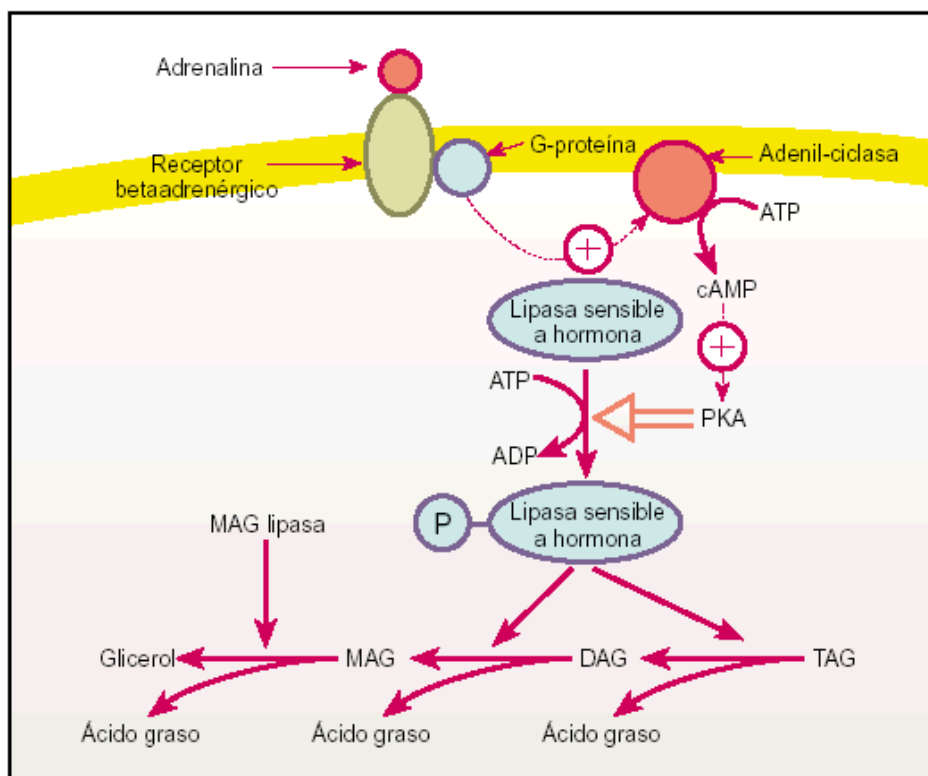


Fuente: Imagen obtenida de referencia ¹⁵¹.

En relación con el contexto anterior Chen et al¹⁹⁵, estudiaron el efecto de las catequinas del té verde en la lipólisis en adipocitos (3T3-L1) para dilucidar el mecanismo subyacente. La línea celular de adipocitos de ratón diferenciada se estimuló con catequinas en presencia o ausencia de norepinefrina. La actividad de tres enzimas lipolíticas, la lipasa adipocítica de triglicéridos (ATGL), lipasa sensible a hormonas (HSL) y la lipasa monoacilglicerol juegan un papel fundamental en la lipólisis en los tejidos adiposos.

El extracto aumentó la expresión de genes que modifican las proteínas lipolíticas HSL, ATGL y perilipina en adipocitos. La fosforilación de la proteína HSL mediada por una vía dependiente de PKA, activa y traslada la enzima a la superficie de las gotas de lípidos en donde hidroliza los triglicéridos. Los resultados demostraron el aumento en el nivel de glicerol y ácidos grasos liberados mejorando la lipólisis en presencia, pero no en ausencia de norepinefrina a través de una vía dependiente de PKA. Por su parte las catecolaminas actúan a través de β -adrenoceptores aumentando la producción de AMPc, lo cual activa la proteína quinasa A (PKA) y finalmente conduce a la fosforilación de HSL¹⁹⁵.

Figura 35. Movilización de los triglicéridos en el adipocito



Fuente: Imagen obtenida de referencia¹⁹⁵.

Por otra parte, PPAR γ , corresponde a un factor transcripcional que pertenece a la superfamilia de receptores nucleares activados por ligandos, es un marcador de adipocitos. Por ende, regula la expresión de un gran número de genes implicados en la diferenciación de adipocitos, el metabolismo de lípidos, carbohidratos y la síntesis de adipoquinas, por tanto, su relación es directa con patologías como la inflamación producida por obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión¹⁹⁶.

La familia del factor de transcripción de cremallera de leucina básica, CCAAT/proteínas de unión potenciadoras (C/EBP), como C/EBP α , - β y - δ , desempeñan funciones importantes en la diferenciación, funciones celulares, metabolismo y regulación de la expresión de inmunoglobulinas, citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento. La expresión en conjunto de PPAR γ y C/EBP α activa sinérgicamente la expresión de otros genes con implicaciones metabólicas en los adipocitos¹⁹⁶.

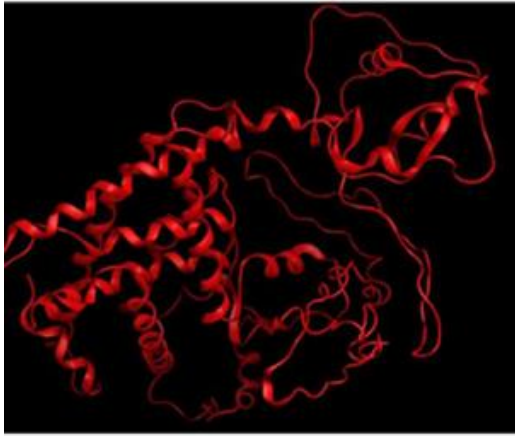
En relación con lo anterior, Yang et al.¹⁹⁶ reclutaron pacientes con síndrome metabólico, 70 de ellos recibieron extracto de té verde (GTE) y 64 de grupo control recibieron agua. Las concentraciones de adiponectina, visfatina y leptina en suero humano se determinaron mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. La adipogénesis de los preadipocitos 3T3-L1 se indujo con reactivos y luego fueron tratados con concentraciones crecientes (0,2-0,5 %, p/v) de GTE durante 6 días y se determinó la viabilidad celular mediante ensayos. Se realizaron ensayos de PCR en tiempo real de transcripción inversa e inmunotransferencia para determinar los niveles de ARN y proteína de moléculas relativas.

Los autores encontraron un aumento en las concentraciones séricas de adiponectina, disminución en los niveles de visfatina; mientras que la leptina en suero no se vio afectada de forma significativa. Concluyeron que el extracto redujo la acumulación de lípidos, disminuyó la expresión de mRNA y proteínas de los factores de transcripción adipogénicos C/EBP α y PPAR γ en células 3T3-L1, además la expresión de los genes específicos de adipocitos que codifican la proteína (aP2) de adipocitos, la lipoproteína lipasa (LPL) y el transportador de glucosa 4 (Glut4) se redujeron en más de un 50% y también disminuyó la fosforilación de Akt, factor que juega un papel importante en la señalización de la insulina, metabolismo y diferenciación de adipocitos¹⁹⁶.

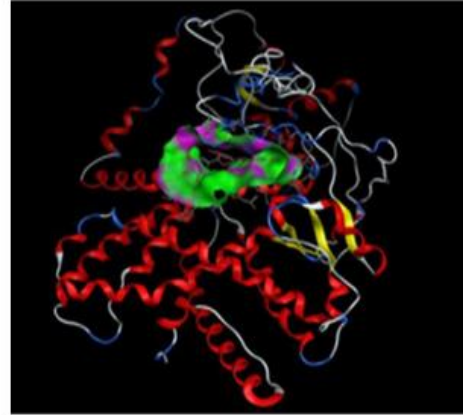
Javaid et al.¹⁹⁷, en un estudio *in silico* a través de acoplamiento molecular, seleccionaron la proteína gamma de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas humanos (PPAR) como el objetivo potencial, ya que es un factor de transcripción clave para la diferenciación de las células adiposas. Estos autores examinaron los efectos del galato de epigallocatequina a través de la inhibición de esta proteína y por lo tanto la reducción de la acumulación de grasa y la diferenciación adipogénica.

Los hallazgos informaron que el galato de epigallocatequina tiene una fuerte interacción con proteínas gamma PPAR de humanos y de ratón. El estudio *in silico* ha confirmado los resultados *in vitro* del compuesto de galato en la línea celular de ratón y también han demostrado la actividad de bloqueo del compuesto de galato contra PPAR gamma humano proteína¹⁹⁷.

Figura 36. Estructura 3D de la proteína PPAR humana (A) y acoplamiento de epigallocatequina galato en el sitio activo de la proteína PPAR humana para bloquear su actividad adipogénica (B)



A



B

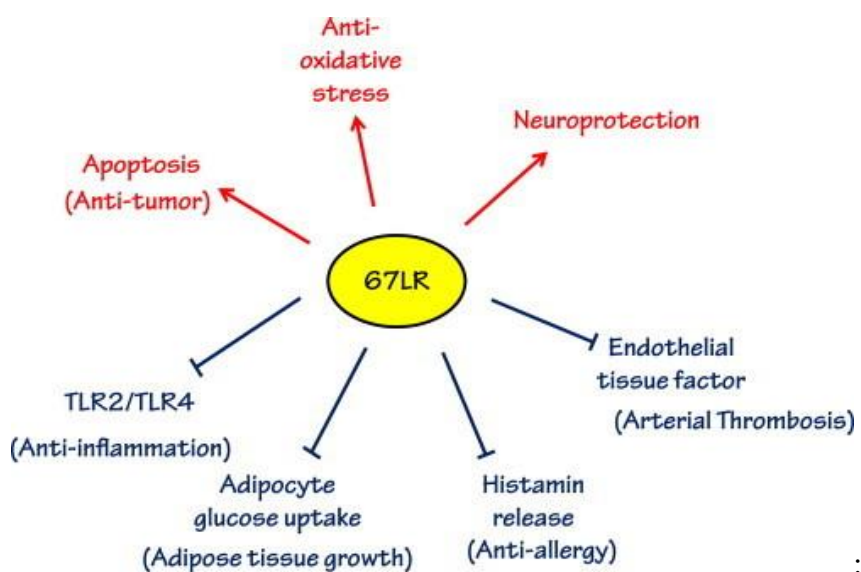
Fuente: Imagen obtenida de referencia¹⁹⁷.

El factor de necrosis tumoral α (TNF α) derivado de macrófagos induce dislipidemia y aumenta la lipólisis en el tejido adiposo, y el TNF α plasmático se asocia con concentraciones de colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (LDL-C) y triglicéridos (TG). Además, la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo se correlaciona negativamente con las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en plasma y de forma positiva con los niveles de TG circulantes en pacientes obesos. El receptor tipo Toll 4 (TLR4) juega un papel esencial en la inmunidad innata a través de la inducción de citoquinas inflamatorias como la de proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF α). Se ha demostrado que la activación anormal de TLR4 tiene un papel fundamental en la inflamación inducida por la obesidad, que se asocia con varias enfermedades, incluidas la hiperinsulinemia, la hipertrigliceridemia y enfermedades cardiovasculares¹⁹⁸.

Un estudio demostró que (-)-epigallocatequina-3-*O*-galato, un agonista natural del receptor de laminina de 67 kDa (67LR), suprimió la expresión de TLR4 a través de la

regulación positiva de la proteína de ubiquitina E3 (RNF216). El GMP cíclico media la regulación positiva de RNF216 dependiente del agonista 67LR. Además, se mostró que el agonista de 67LR altamente absorbente (-)-epigallocatequina-3-*O*-(3-*O*-metil)-galato (EGCG3''Me) atenuó significativamente la expresión de TLR4 en el tejido adiposo. EGCG3''Me inhibió por completo la regulación al alza inducida por TNF α en el tejido adiposo y aumentó MCP-1 en suero. Además, la ingesta de este agonista previno la hiperinsulinemia y la hipertrigliceridemia inducidas por dieta alta en grasas y sacarosa (HF/HS). En conjunto, 67LR presenta un objetivo atractivo para el alivio de la inflamación inducida por la obesidad¹⁹⁸.

Figura 37. Acciones biológicas de EGCG mediadas a través de 67LR al mejorar (rojo) e inhibir (azul) vías específicas.



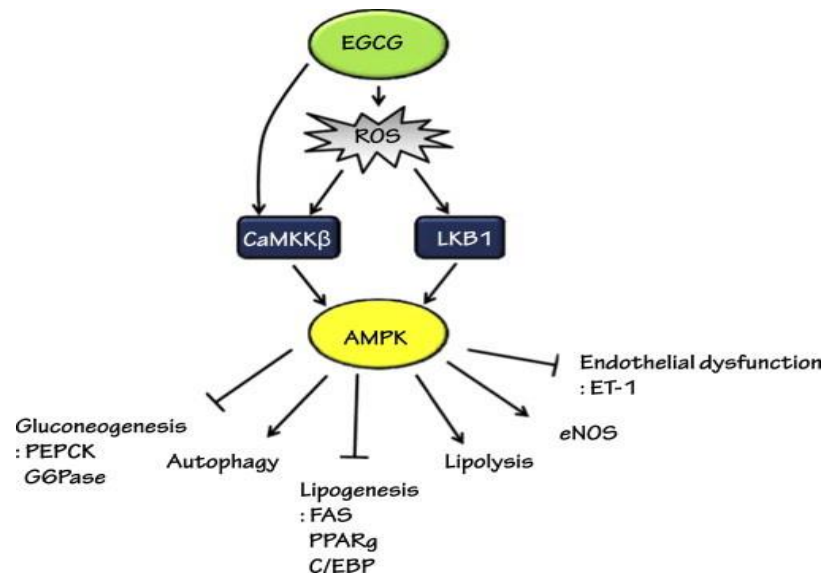
Fuente: Imagen obtenida de referencia ¹⁹⁹.

Epigallocatequina 3-galato (EGCG) en bajas concentraciones, estimula directa e indirectamente los eventos celulares, incluida la señalización intracelular, las funciones nucleares y mitocondriales y la autofagia lisosomal. Por el contrario, las altas concentraciones de EGCG pueden causar un estrés severo que daña la integridad celular y altera la función nuclear y mitocondrial y la autofagia lisosomal. Estas acciones se pueden aplicar a la terapia del cáncer mediante la inducción de la muerte celular¹⁹⁹.

En la fracción citosólica, las acciones biológicas de EGCG pueden ocurrir a través de metabolitos de EGCG o la interacción con moléculas intracelulares. El EGCG produce especies reactivas de oxígeno de bajo nivel, incluido el peróxido de hidrógeno, que puede actuar como un segundo mensajero para las vías de señalización¹⁹⁹.

EGCG desempeña un papel importante en el metabolismo de los lípidos al regular las enzimas lipolíticas y lipogénicas; las quinasas CaMKK β y la quinasa hepática B1 (LKB1), que son activadas por EGCG para la activación de la vía AMPK, la cual depende además de especies reactivas de oxígeno. AMPK es una molécula censora de energía que contribuye a la inhibición de la gluconeogénesis, la estimulación de la lipólisis, la apoptosis y la reducción de la expresión de endotelina-1¹⁹⁹.

Figura 38. Mecanismos para la activación de AMPK por EGCG.



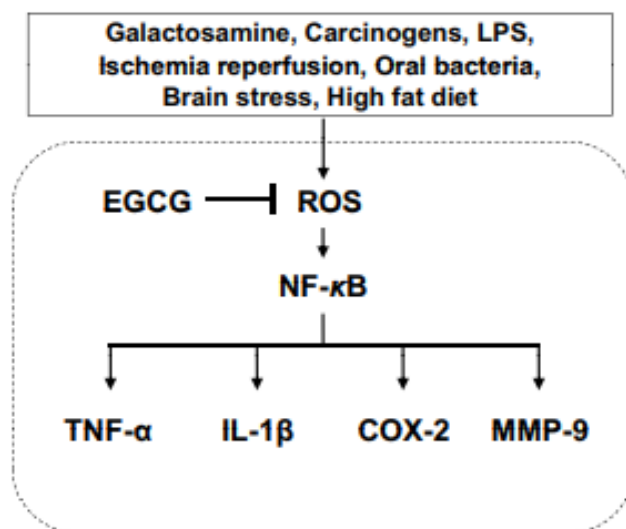
Fuente: Imagen obtenida de referencia¹⁹⁹.

En un estudio se examinó el efecto del componente teasaponina del té sobre la obesidad, la inflamación, el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad central a la leptina, en ratones obesos alimentados con una dieta rica en grasas (HF) durante 16 semanas²⁰⁰.

El tratamiento redujo los niveles de proteína de las citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6 y/o IL-1 β) y la señalización del factor nuclear κ B (quinasa κ B inhibidora fosforilada y κ B α inhibidora fosforilada) en el tejido adiposo y el hígado. Se obtuvo un mejor estado glucémico en los animales tratados, evidenciado por una mejor tolerancia a la glucosa, evaluación del modelo de homeostasis e insulina plasmática en ayunas. En el hipotálamo,

disminuyeron tanto las citocinas proinflamatorias como la señalización inflamatoria, también mejoró el efecto anorexigénico de la administración central de leptina, se restauró el transductor de señales fosforiladas de leptina y el activador de la señalización de la transcripción-3 (p-STAT3) en el núcleo arqueado, y aumentó la expresión hipotalámica del péptido anorexigénico proopiomelanocortina²⁰⁰.

Figura 39. Señalización del factor nuclear κ B por el té verde



Fuente: Imagen tomada de referencia¹⁶⁶

Zhou et al.²⁰¹, en un modelo de ratón obeso inducido por una dieta rica en grasas, investigaron si la suplementación dietética con matcha podría inhibir efectivamente el aumento de peso, la acumulación de grasa, el aumento de la glucemia y la activación excesiva de la microglía en el núcleo arqueado del hipotálamo. Además, investigaron sus efectos sobre la inflamación de las células microgliales BV-2 inducida por ácido palmítico. Los resultados mostraron que los extractos de etanol de matcha podrían reducir significativamente la liberación de citoquinas inflamatorias y la expresión y fosforilación de JAK2 y STAT3.

4.2.2.3 Influencia del té verde en el microbiota intestinal

El té verde puede ayudar a regular la disbiosis microbiana que aparece durante varias condiciones como la obesidad o el cáncer. Sus componentes influyen en el crecimiento de especies bacterianas implicadas en procesos inflamatorios como la liberación de Lipopolisacáridos (LPS) o la modulación de la producción de interleucinas (IL)²⁰².

Al mismo tiempo, puede favorecer el crecimiento de bacterias beneficiosas, inhibir el crecimiento de bacterias perjudiciales o aumentar la producción de metabolitos beneficiosos como los ácidos grasos de cadena corta. Al moldear y modular el microbiota intestinal, puede influir en los procesos inflamatorios intestinales, el cáncer colorrectal, los procesos redox en el intestino, la captación de energía y el metabolismo de los macronutrientes por parte de los microbios intestinales²⁰².

Los ácidos biliares (BA) y los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) juegan un papel en las comunicaciones bidireccionales entre el microbiota intestinal y el metabolismo del huésped. En este sentido un enfoque en la variación de la composición en el microbiota y sus metabolitos a lo largo del eje intestino-hígado podría mejorar la obesidad²⁰³.

Como se mencionó anteriormente, los tés tienen una potencia relativa de la inhibición de la amilasa y la glucosidasa. Esto se debe a que los carbohidratos no digeridos pueden reaccionar con la microbiota intestinal para producir ácidos grasos de cadena corta. Recientemente, se ha descubierto que la generación de AGCC es capaz de señalar un efecto en cascada en el cuerpo, activar AMPK e inducir la pérdida de peso. La inhibición de carbohidratos relativamente eficiente que muestran los tés fermentados conduce a mayores cantidades de carbohidratos residuales en el colon, generando niveles más altos de AGCC, activando más AMPK y posiblemente induciendo la pérdida de peso con mayor eficacia que el té sin fermentar. La hipótesis SCFA original comienza con una inhibición eficiente de carbohidratos²⁰³.

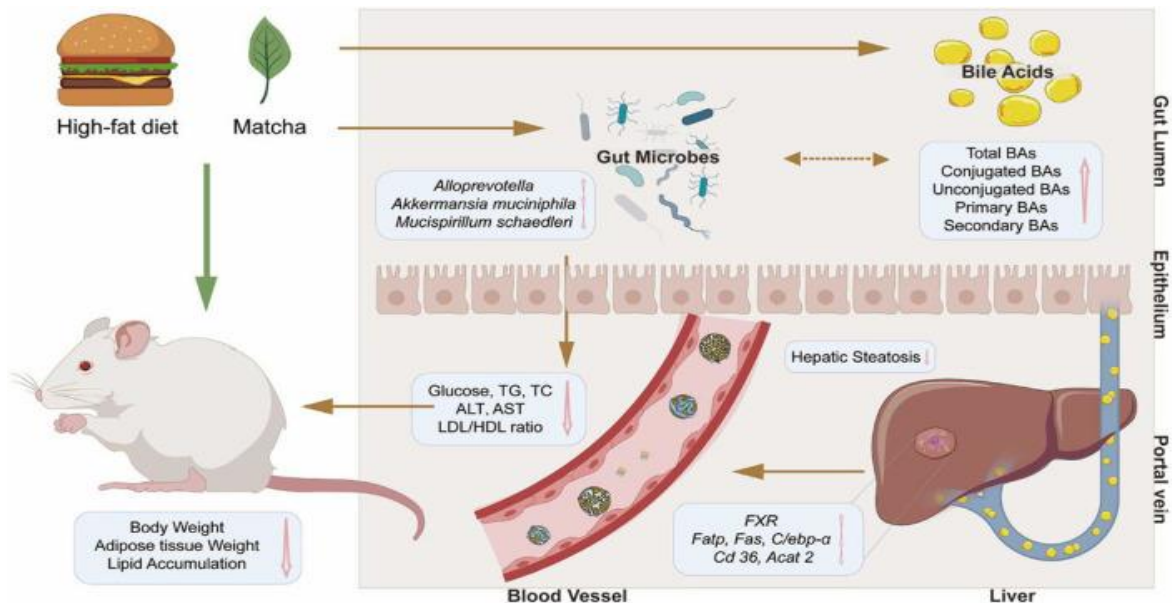
Want et al.²⁰³, investigaron la composición y actividad antioxidante del té verde matcha, haciendo una exploración de sus efectos sobre la homeostasis del eje intestino-hígado en un modelo de ratón obeso C57BL/6J, inducido por una dieta rica en grasas. Concretamente estudiaron la relación entre la composición bacteriana y la red metabólica de ácidos biliares en el intestino mediante la secuenciación del gen 16S rRNA y el estudio de metabolómica

dirigida. Examinaron, además, los niveles de expresión del ARNm hepático relevante y análisis de correlación sistemático, en búsqueda de mecanismos subyacentes.

El té restauró parámetros bioquímicos, composiciones claves en la flora y la proporción de los niveles fecales de ácidos biliares. Los niveles de expresión de ARNm en los hepatocitos mostraron una regulación significativa de las vías metabólicas en el metabolismo de la glucosa, los lípidos y los ácidos biliares. La suplementación contrarrestó el efecto de la dieta alta en grasas en los pesos de ganancia corporal, hígado, tejido adiposo blanco perirrenal (pWAT) y tejido adiposo blanco subcutáneo (sWAT), sin afectar la ingesta de energía²⁰³.

Estos efectos pueden deberse a la regulación negativa de los niveles de proteína transportadora de ácidos grasos (Fatp), la sintasa de ácidos grasos (Fas), C/ebp- α , grupo de diferenciación 36 (Cd36) y acetil-CoA acetiltransferasa 2 (Acat2). Además, la regulación positiva los niveles de expresión del receptor farnesoide X (Fxr) en los hepatocitos. En particular, el tratamiento con matcha enriqueció a productores de ácidos grasos de cadena corta como *Faecalibaculum*, *Alloprevotella* y probióticos potenciales como *Akkermansia muciniphila*, relacionados positivamente con la oxidación de ácidos grasos y el oscurecimiento de los adipocitos blancos, modulación del espesor de la mucosidad, así como la integridad de la barrera intestinal y contribución a la normalización del metabolismo, mientras que se correlacionan negativamente con la inflamación y síndrome metabólico²⁰³.

Figura 40. Posibles mecanismos del té verde matcha para prevenir la obesidad inducida por una dieta rica en grasas a través del eje intestino-hígado.



Fuente: Imagen obtenida de referencia²⁰³.

Zhou et al.²⁰⁴, en un estudio similar in vivo evaluaron los efectos del matcha sobre la obesidad alimentaria y los trastornos metabólicos relacionados, a través de un análisis del transcriptoma hepático para revelar los posibles mecanismos moleculares que podrían estar relacionados con la alteración del metabolismo de los lípidos y la regulación de la inflamación relacionada con las enzimas hepáticas del citocromo P450. Después de una dieta rica en grasas de seis semanas, los ratones mostraron una serie de indicadores como aumento de peso significativo, exceso de masa de tejido adiposo, depósito de lípidos hepáticos y función hepática alterada.

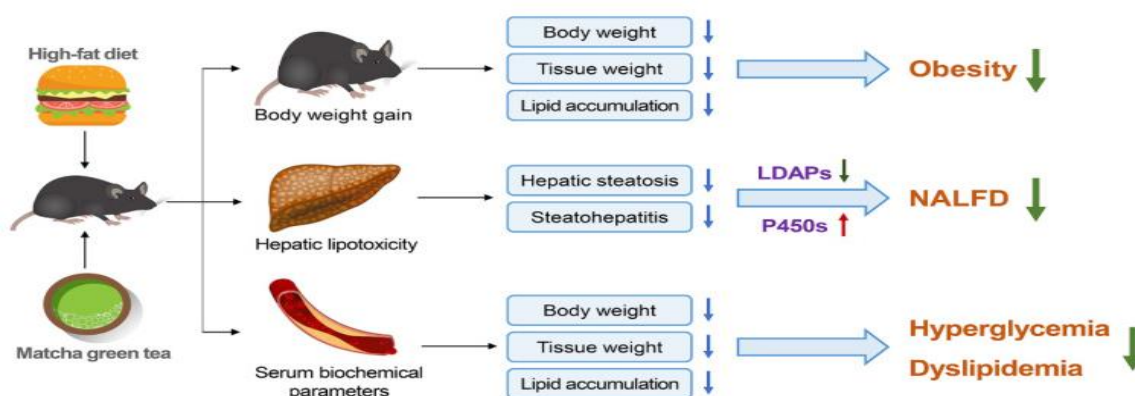
El grupo que consumió té verde matcha tuvo mejoras en parámetros como la acumulación de lípidos, hiperglucemia, dislipidemia y niveles de ALT y AST. Además, los niveles de citoquinas inflamatorias (TNF- α , IL-6 e IL-1 β) asociadas con la inflamación hepática también fueron significativamente más bajos. El análisis reveló la regulación de una serie de genes incluidos *Cidec* (asociados a gotas de lípidos) y *Cyp2c70* (asociados al citocromo P450) en los tejidos hepáticos del grupo tratado con matcha, datos que fueron confirmados mediante análisis de RT-PCR²⁰⁴.

Se cree que en la enfermedad del hígado graso no alcohólico hay una acumulación excesiva de gotitas de lípidos ricas en triglicéridos en el hígado. Las gotitas de lípidos intracelulares están recubiertas con varias proteínas asociadas a gotitas de lípidos (LDAP), la familia CIDE (factor de fragmentación de ADN que induce la muerte celular, efecto similar a α) y la familia PLIN (perilipina), que regulan la síntesis de gotitas de lípidos y la homeostasis hepática de lípidos. Las proteínas de la familia CIDE son actores clave en el metabolismo de los lípidos y progresión de la enfermedad. Por ejemplo, CIDEA se localiza en la superficie de las gotas de lípidos promoviendo la esteatosis hepática al detectar los ácidos grasos de la dieta²⁰⁴.

PLIN (incluye 5 miembros, PLIN1 a PLIN5) y es una familia de LDAP que se encuentra, predominantemente, en el tejido adiposo blanco, para aumentar la formación de gotas de lípidos a través de la regulación de la hidrólisis de los triglicéridos almacenados. Se analizó principalmente el papel de PLIN2 en la esteatosis hepática, de forma específica el potencial de PLIN4 expresado en el tejido adiposo blanco, ya que matcha suprimió el nivel de lípidos en suero y la acumulación de lípidos en el hígado y el tejido adiposo, lo que se asoció a una regulación negativa de *Cidec*, *Cidea*, *Plin4* y otros genes relacionados²⁰⁴.

La subfamilia CYP2C es el sistema enzimático clave en el metabolismo del ácido araquidónico a eicosanoides bioactivos. Los eicosanoides derivados de CYP2C tienen funciones esenciales en la regulación de las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Las actividades de CYP2C, particularmente *Cyp2c70* y *Cyp2c40*, fueron afectadas por la dieta alta en grasas, pero matcha disminuyó la liberación de citocinas inflamatorias a través de la activación en la expresión de genes *Cyp2c70*, por tanto, la subfamilia *cyp2c* es un objetivo del té en la mejora de esteatosis hepática²⁰⁴.

Figura 41. Posibles mecanismos del té verde matcha para prevenir la obesidad y la lipotoxicidad hepática.



Fuente: Imagen obtenida de referencia²⁰⁴.

La microbiota intestinal regula la obesidad y el síndrome metabólico mediante numerosas interacciones fisiológicas y patológicas con el huésped, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y sus receptores. La disbiosis en el microbiota altera la homeostasis energética, el metabolismo del colesterol, la glucosa y la resistencia a la insulina, lo que desencadena en el desarrollo de obesidad²⁰⁵.

La interferencia entre los ácidos biliares (BA) y el microbiota intestinal es fundamental para regular la absorción y el metabolismo de los lípidos, y la homeostasis del colesterol. Los BA comprenden los principales productos de excreción del colesterol; por lo tanto, su producción, excreción y reabsorción son fundamentales. Además, son críticos para mantener la homeostasis metabólica a través de la activación del receptor farnesoide X (FXR) y el receptor BA acoplado a proteína G 1 (TGR5). La activación del FXR intestinal y hepático, inducen la producción del factor de crecimiento de fibroblastos 15 (FGF15) de la hormona endocrina y la producción de pequeños heterodímeros asociados (SHP), lo que posteriormente inhibe la biosíntesis hepática de BA a través de cascadas de señalización²⁰⁵.

Dentro del contexto anterior, en un estudio para investigar si el tratamiento EGCG + Cafeína en dosis bajas conduce a efectos sinérgicos contra la obesidad, se administraron 40 mg/kg-de EGCG y LC 20 mg/kg de cafeína a ratas obesas inducidas por HFD, durante cuatro semanas²⁰⁵.

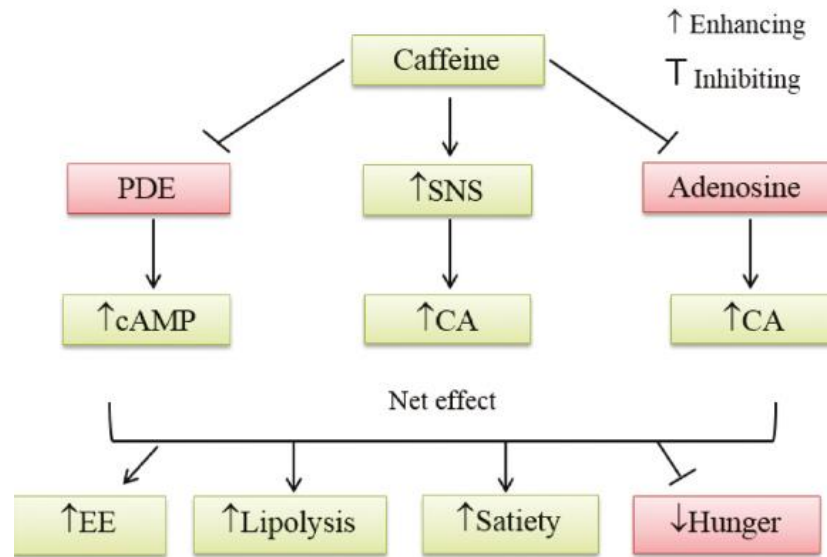
El mecanismo por el cual la combinación de dosis bajas de EGCG y cafeína provocó marcados efectos sinérgicos se basó en: una microbiota intestinal mejorada, con una disminución relativa de la abundancia de *Firmicutes* y aumento de la abundancia relativa de *Actinobacteria* a nivel de filo, aumento de la abundancia relativa de *Bifidobacterium*, *Alloprevotella*, *Allobaculum*, *Faecalibaculum* y *Turicibacter* a nivel de género, y aumento de la abundancia relativa de *L. johnsonii*; aumento de ácido acético fecal, ácido propiónico y ácidos grasos libres de cadena corta totales, que dan como resultado una expresión disminuida de GPR43; el aumento de copias del gen microbiano bsh en el intestino que facilita la generación de BA no conjugados, lo que incrementa la pérdida fecal de BA, el aumento de la expresión de TGR5 hepático y, finalmente, una disminución de la expresión de FXR-FGF15 intestinal, lo que resulta en una mayor expresión de CYP7A1 hepático responsable de la síntesis de ácidos biliares²⁰⁵.

4.2.2.4 Efecto termogénico y reductor del apetito del té

La cafeína afecta los tejidos al controlar indirectamente los niveles de cAMP intracelular, el calcio y la liberación de catecolaminas, específicamente a través del antagonismo de los receptores $\alpha 1$ encontrados en varios tejidos. La inhibición de la enzima fosfodiesterasa (PDE) por parte de la cafeína, hidroliza el AMP cíclico a AMP. La concentración de AMP cíclico aumenta y la actividad del sistema nervioso central se incrementa por la activación de la proteína quinasa A. Al mismo tiempo, la fosforilación de la lipasa sensible a hormonas estimula la lipólisis y la oxidación de grasas (figura 35). Mucha de la evidencia que respalda estos mecanismos lo hace usando concentraciones suprafisiológicas (100–6000 μ mol/L in vitro en comparación con 20–40 μ mol/L en humanos), lo que limita claramente la aplicación de estos resultados²⁰⁶.

Además, su efecto está dado por la estimulación de sustratos en el ciclo de Cori y el ciclo de triglicéridos y ácidos grasos libres. La cafeína es un antagonista del receptor de rianodina y estimula la glucólisis y el recambio de ATP al causar canales iónicos de calcio en el retículo sarcoplasmático del músculo esquelético. Finalmente, la cafeína puede incrementar las expresiones génicas de varias proteínas desacopladas que también afectan la termogénesis²⁰⁷.

Figura 42. El papel de la cafeína en la termogénesis y la ingesta de energía



PDE: fósfordiesterasa; AMPc: monofosfato de adenosina cíclico; CA: catecolaminas; EE: gasto de energía. Fuente: Imagen tomada de referencia²⁰⁶

Se ha planteado la hipótesis de que la ingesta de extracto de té verde y cafeína puede generar efectos sinérgicos al dirigirse al SNS a través de la catecol- O -metiltransferasa (COMT) y PDE. Se ha investigado los efectos termogénicos del extracto de té y cafeína in vitro en el tejido adiposo pardo en donde el té estimuló la termogénesis de BAT más que la cafeína, los autores mencionaron que en este sentido la combinación de ambos ingredientes aumentaría aún más la termogénesis²⁰⁶.

La COMT es una enzima intracelular y se encuentra en todos los tejidos de los mamíferos, incluido el músculo esquelético y el tejido adiposo. COMT degrada compuestos de catecol, así como ciertos neurotransmisores, mediante la transferencia de un grupo metilo. EGCG inhibe directamente la COMT y, en consecuencia, las concentraciones de catecolaminas como norepinefrina serán mayores, ya que no se pueden degradar, aumentando sus efectos a nivel del sistema nervioso central. Esta estimulación en los receptores β -adrenérgicos, promueve la lipólisis, el aumento del gasto energético y la oxidación de grasas^{206,207}.

El gen que codifica COMT es polimórfico y sus alelos corresponden a diferentes niveles de actividad de la enzima, pudiendo estas diferencias afectar la actividad del metabolismo y beneficios de las catequinas del té, los pacientes con el genotipo de baja actividad tendrían una respuesta más favorable al consumo de GTE debido a una mayor exposición a sus efectos²⁰⁸.

Dostal et al²⁰⁸, administraron extracto de té verde descafeinado (1315 mg de catequinas totales/día = 843 mg de EGCG) en sesenta mujeres posmenopáusicas, para evaluar los efectos agudos de la suplementación con GTE en la respuesta posprandial de hormonas relacionadas con el apetito, glucosa y modificación de estos efectos por el genotipo COMT, después de una comida rica en carbohidratos.

Se concluyó que la suplementación no altera la respuesta posprandial aguda de leptina, grelina o adiponectina tras el consumo de una comida rica en carbohidratos, y que el genotipo COMT no modifica esta relación. Sin embargo, mencionaron que podrían haber cambios en la respuesta glucémica posterior a las comidas, dadas algunas interacciones significativas entre el genotipo COMT y las concentraciones de glucosa e insulina durante el período de prueba de 4 horas. Los participantes con alta actividad de la enzima COMT y que tomaron GTE, demostraron mayores concentraciones de insulina posprandial en comparación con los pacientes con fenotipos de COMT bajos. No se observó ningún efecto en las medidas de saciedad posprandial²⁰⁸.

Estos autores, en otro estudio, investigaron si el extracto de té verde y el genotipo de catecol- *O*-metiltransferasa modifican las concentraciones de insulina sérica en ayunas y de adiponectina plasmática. De igual forma utilizaron extracto de té verde descafeinado (1315 mg de catequinas totales/d) durante 12 meses en 937 mujeres posmenopáusicas, pero en este caso sanas²⁰⁹.

El extracto de té verde descafeinado puede causar pequeños cambios en el peso corporal y el IMC que es poco probable que tengan importancia clínica, no alteró la ingesta de energía ni las concentraciones medias de hormonas en los pacientes. GTE disminuyó las concentraciones de insulina en ayunas. La forma de alta actividad de la enzima COMT puede estar asociada con elevaciones de insulina y una reducción de las concentraciones de adiponectina en mujeres de alta actividad (G) de la enzima COMT²⁰⁹.

Fernandes et al.²¹⁰, evaluaron la acción aguda de EGCG (752 mg) sobre la respuesta del apetito de tres formas: vaciamiento gástrico por ultrasonido; percepciones de hambre, deseo de comer y saciedad mediante el uso de EVA y hormonas sanguíneas relacionadas con el control del apetito (insulina, leptina y adiponectina), y concentraciones de glucosa. Los hallazgos se centran en evaluaciones en ayunas y 30, 90 y 150 min después de la suplementación. EGCG indujo un mayor volumen gástrico relativo a los 30 y 90 min. La saciedad a los 90 min fue mayor en el grupo EGCG. Las concentraciones de adiponectina a los 150 min fueron mayores con EGCG, pero no se encontraron diferencias para las concentraciones de glucosa, insulina y leptina, por lo que la suplementación aguda con EGCG puede retrasar el vaciamiento gástrico en mujeres sanas en una medida pequeña, pero estadísticamente significativa.

Hodgson et al.²¹¹, a través de la aplicación de perfiles de metabolitos basados en GC-MS y LC-MS no dirigidos al plasma humano, examinaron los efectos de 7 días de suplementación con extracto de té verde (1200 mg de catequinas totales y 240 mg de cafeína/día) sobre el metabolismo de 27 varones sanos. Esto en reposo y durante el ejercicio de intensidad moderada, con el fin de evaluar las diferencias en los efectos metabólicos tras la ingesta del extracto, presumiendo un aumento de la lipólisis, lo cual podría mejorarse durante el ejercicio, además los autores probaron la hipótesis de la estimulación del sistema adrenérgico a través de la inhibición de la COMT.

Se observó que el extracto no mejoró la estimulación adrenérgica durante el descanso o el ejercicio. Lo cual sugiere que la suplementación puede no alterar la actividad de COMT y por lo tanto, cuestiona la eficacia de este mecanismo. En reposo, GTE provocó cambios en las concentraciones de metabolitos relacionados con el metabolismo de las grasas (3- β -hidroxibutirato), la lipólisis (glicerol) y los intermedios del ciclo del ácido tricarboxílico (TCA) (citrato) en comparación con el placebo. Durante el ejercicio causó reducciones en las concentraciones de 3- β -hidroxibutirato, así como aumentos en las concentraciones de piruvato, lactato y alanina en comparación con placebo y no hubo cambios en los metabolitos lipolíticos (glicerol). Esto puede explicarse en parte por el aumento en la concentración de lactato, considerando que el lactato inhibe la lipólisis y limita las tasas de oxidación de grasas durante el ejercicio²¹¹.

De igual forma, Lorenz et al.²¹² investigaron en 24 voluntarios sanos si la suplementación de una sola dosis alta de EGCG (750 mg) podría afectar la actividad de COMT en los glóbulos rojos y si los niveles plasmáticos de EGCG estaban influenciados por diferentes genotipos de COMT y actividades enzimáticas. Se encontró que una dosis alta de EGCG no inhibe la actividad de la COMT. Además, los niveles plasmáticos de EGCG no se vieron influenciados por diferentes genotipos de COMT.

4.2.2.5 Efecto de pardeamiento adiposo en el gasto energético

El pardeamiento adiposo conduce a un mayor gasto energético y a una reducción de la adiposidad, por lo que se ha convertido en una estrategia terapéutica atractiva para la obesidad. En los mamíferos, el tejido adiposo marrón (BAT) es metabólicamente muy activo y disipa la energía en forma de calor a través de termogénesis. BAT, es un órgano multilocular que contiene gran cantidad de mitocondrias que producen calor a través del desacoplamiento de la cadena respiratoria. Se ha demostrado que los adultos poseen grasa parda metabólicamente activa o “adipocito beige”. Los adipocitos beige son morfológica y funcionalmente similares a BAT, por lo que aumentan el gasto energético y el metabolismo de la glucosa²¹³.

En este contexto Li et al.²¹³, analizaron el efecto del extracto acuoso de té verde al 1% sobre el oscurecimiento del tejido adiposo blanco inguinal (Ing-WAT) y el tejido BAT en ratones alimentados con una dieta rica en grasas (HFD). La suplementación revirtió el tamaño de los adipocitos inducidos por HFD, la esteatosis hepática, el daño oxidativo y la inflamación sistémica de bajo grado. Estos efectos se asociaron a una mejora de la expresión génica termogénica con la activación del pardeamiento en Ing-WAT y BAT, reguladores de la disfunción metabólica sistémica.

Hubo inducción de marcadores de pardeamiento en Ing-WAT como PGC-1 α , un corregulador maestro transcripcional de la biogénesis mitocondrial, fue altamente inducido y esta activación transcripcional está involucrada en la regulación de la actividad promotora de UCP-1. Además, otros marcadores específicos de tipo beige como *TMEM26*, *CD137* y *Cidea* fueron activados evidenciando la formación y actividad de tejidos disipadores de energía (en términos de aumento del metabolismo y producción de calor) a consecuencia de la suplementación²¹³.

Sin embargo, Otton et al.²¹⁴, examinaron el potencial termogénico del té verde en cultivos primarios de células obtenidas directamente de los depósitos de tejido adiposo marrones o blancos correspondientes en ratones. Llegaron a la conclusión de que no se observaron efectos de aumento de los compuestos del té verde sobre el potencial termogénico, existiendo un efecto negativo de los compuestos del té verde en la expresión del gen UCP1 basal, tanto en adipocitos primarios marrones como blancos, en contraste con los efectos positivos informados en el estudio anterior.

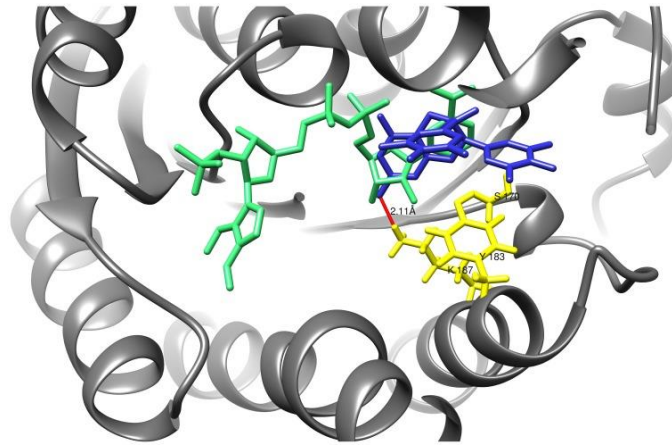
4.2.2.6 Trastornos metabólicos y endocrinos

En humanos, los altos niveles de cortisol intracelular pueden aumentar la producción de glucosa en el hígado, inducir la acumulación de grasa y favorecer la resistencia a la insulina en los tejidos adiposos, incrementando el riesgo de síndrome metabólico. La enzima microsomal 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1) cataliza la interconversión de la cortisona en cortisol activo del receptor, actuando de este modo como un interruptor intracelular para regular el acceso de las hormonas glucocorticoides al receptor. Se ha investigado el papel de la 11 β -HSD1 en varios trastornos metabólicos que incluyen resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia y obesidad. La modulación de la actividad de 11 β -HSD1 a través de inhibidores selectivos podría tener beneficios en el tratamiento del síndrome metabólico²¹⁵.

En un estudio se probaron varios téis y compuestos polifenólicos del té para determinar su posible inhibición de la reducción de la cortisona con microsomas de hígado humano y 11 β -HSD1 humana purificada. El té verde no fermentado mostró el potencial inhibidor más alto (IC50 de 3,75 mg), lo cual se asoció a su mayor cantidad de compuestos polifenólicos presentes. Específicamente, dentro de las catequinas presentes, se detectó una mayor inhibición por parte del (-)-galato de epigallocatequina (aprox. 75 % de inhibición a 100 μ M). EGCG (color azul) se acopló a la estructura de 11 β -HSD1 humano utilizando SwissDock. Esto para fortalecer los hallazgos (imagen 43). EGCG podría identificarse como el inhibidor más potente de la 11 β -HSD1 humana, con constantes de inhibición de $K_i = 22,68 \mu$ M en microsomas y $K_i = 18,74 \mu$ M para la enzima purificada, respectivamente. El mecanismo de inhibición de EGCG probablemente es la unión directa al sitio activo de

11 β -HSD1, que está respaldado por estudios de cinética enzimática y un modelo de acoplamiento asistido por computadora²¹⁵.

Figura 43. Modelo de unión de EGCG acoplado al sitio activo de 11 β -HSD1 humano



Fuente: Imagen obtenida de referencia ²¹⁵.

La identificación de biomarcadores es de especial ayuda para controlar y tratar enfermedades. Entre los factores que intervienen en el control de los trastornos metabólicos y la prevención de la obesidad se encuentran la sirtuina-1 (SIRT1) y el coactivador gamma 1-alfa del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1 α), el cual hemos mencionado en anteriores estudios. SIRT1 es una proteína desacetilasa dependiente de NAD⁺ para combatir el estrés oxidativo y controlar la homeostasis²¹⁶.

Después de activar SIRT1, aumenta la función de PGC-1 α , ya que es un regulador clave de la gluconeogénesis y la oxidación de ácidos grasos en conjunto con el factor nuclear de hepatocitos 4 (HNF4 α). Además, SIRT1 puede aumentar la expresión de enzimas antioxidantes como la catalasa (CAT) y la superóxido dismutasa del superóxido dismutasa (SOD) mediante la activación de los factores de transcripción. El impacto del entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT) para aumentar los niveles de SIRT1, PGC-1 α y CAT, se considera de gran ayuda para la pérdida de peso²¹⁶.

Ghasemi et al.²¹⁶, evaluaron el consumo de 1500mg al día de té verde durante 10 semanas en mujeres inactivas con sobrepeso, provocó un aumento de SIRT1, PGC1 α y CAT y en consecuencia una mejora de la composición corporal en mujeres con sobrepeso;

sin embargo, tiene un efecto más favorable en estos indicadores, acompañado con HIIT. Además, las catequinas disminuyen la diferenciación y proliferación de adipocitos, la expresión de genes involucrados en la lipogénesis, aumentan los niveles de adiponectina, disminuyen la leptina y previenen la obesidad y el aumento de peso mediante la activación de SIRT1.

Estos mismos autores, en un estudio similar, investigaron los efectos del suplemento de té verde y el entrenamiento a intervalos de alta intensidad (HIIT) en el panel de lípidos, fibrinógeno, y consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}), en mujeres con sobrepeso. Evidenciaron que 10 semanas de entrenamiento HIIT y suplementos de té verde dieron como resultado una disminución significativa de LDL, TG, fibrinógeno y un aumento significativo de HDL²¹⁷.

Basu et al.²¹⁸, probaron en 35 pacientes obesos con síndrome metabólico, la hipótesis de que la suplementación con té verde por ocho semanas regula hacia un aumento los parámetros antioxidantes (enzimáticos y no enzimáticos), tomando (4 tazas/día), control (4 tazas de agua/día) o extracto de té verde (2 cápsulas y 4 tazas agua/día). Se recogieron muestras de sangre e información dietética. Las enzimas antioxidantes del suero (glutatión peroxidasa, glutatión, catalasa) y la capacidad antioxidante del plasma se midieron espectrofotométricamente. La bebida de té verde y el extracto de té verde aumentaron significativamente la capacidad antioxidante del plasma y el glutatión total en sangre. No se observaron efectos en los niveles séricos de carotenoides y tocoferoles y actividades de glutatión peroxidasa y catalasa. El extracto de té verde redujo significativamente el hierro plasmático en comparación con el valor inicial, mientras que el cobre, el zinc y el selenio no se vieron afectados. Estos resultados apoyan la hipótesis de que el té verde puede brindar protección antioxidante en el síndrome metabólico.

El glutatión es un componente esencial del sistema de defensa antioxidante endógeno. El glutatión reducido (GSH) actúa como donante de electrones para la enzima glutatión peroxidasa (GPx) que elimina de manera eficiente el peróxido de hidrógeno, previniendo así el daño oxidativo celular. El GSH se sintetiza principalmente en el hígado y su deficiencia se ha relacionado con el envejecimiento y enfermedades cardiovasculares entre otras²¹⁸.

4.2.2.7 Otros mecanismos

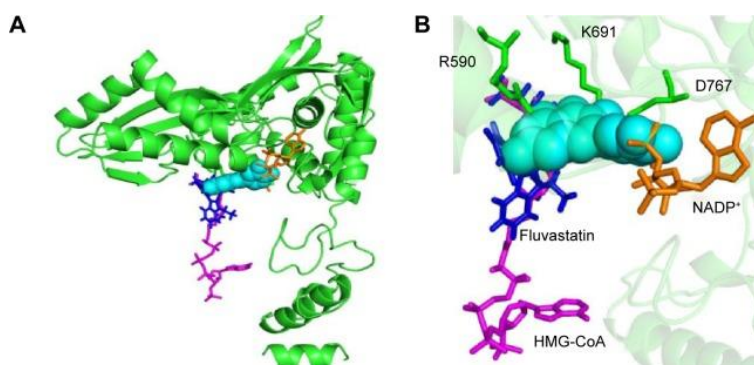
Los telómeros consisten en tramos largos de repeticiones 5'-TTAGGG-3' asociadas con proteínas específicas y están ubicados al final de los cromosomas en las células eucariotas, lo que promueve la estabilidad cromosómica al prevenir el desgaste, las fusiones de extremo a extremo y los reordenamientos cromosómicos. La longitud de los telómeros (LT) de los leucocitos es un marcador confiable del envejecimiento biológico. La inflamación y el estrés oxidativo pueden ocasionar desgaste de los telómeros. Dado que los factores del estilo de vida afectan el estrés oxidativo y las vías de inflamación, estudios recientes han demostrado que podrían estar relacionados con la biología de los telómeros. El acortamiento de los telómeros es sensible al nivel de estrés oxidativo, se ha asociado con enfermedades crónicas como la hipertensión, la resistencia a la insulina y obesidad. Este acortamiento ha sido asociado con la obesidad y, por ende, la pérdida de peso se ha relacionado con el alargamiento de los telómeros. Los niveles elevados de especies reactivas de oxígeno (ROS) pueden atacar a los tripletes G en los telómeros, lo que lleva a la escisión del ADN y, en consecuencia, al acortamiento de estos²¹⁹.

Nonino et al.²¹⁹, realizaron un estudio transversal para evaluar el efecto de la suplementación con té verde descafeinado en mujeres obesas sobre la longitud de los telómeros, participaron diez mujeres obesas y ocho con normopeso, las cuales se suplementaron con cápsulas de té verde (450,7 mg de epigallocatequina-3-galato) durante ocho semanas. Antes y después de la suplementación se realizaron evaluaciones antropométricas y de ingesta dietética, y recolección de sangre (para análisis bioquímico y de longitud de los telómeros por PCR cuantitativa).

Por los efectos antiinflamatorios y antioxidantes del té verde y, considerando la asociación entre los telómeros y el estado oxidativo, se cree que los componentes del té verde pueden alterar la longitud de estos, por lo tanto, los autores evaluaron este efecto. Finalmente, mostraron que la obesidad está relacionada con telómeros más cortos, y la suplementación con té verde durante ocho semanas promovió la elongación de los mismos. Esto indica que la obesidad puede acelerar el proceso de envejecimiento y respalda la evidencia de que la ingesta de alimentos y bebidas ricos en antioxidantes afecta la longevidad y la salud²¹⁹.

Islam et al.²²⁰, diseñaron un estudio para determinar si los polifenoles pueden reducir la biosíntesis de colesterol mediante la inhibición de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA), implicada en la síntesis del colesterol, (HMGR) y que cataliza la reacción que convierte la HMG-CoA en mevalonato, por tanto, es la enzima limitante de la velocidad de la vía del mevalonato que produce colesterol. La escisión reductora de HMG-CoA a mevalonato utiliza dos moléculas de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato-oxidasa (NADP[H]). Los polifenoles probados en este estudio pueden unirse a la misma región que el anillo de adenina de NADP + y, por lo tanto, pueden actuar como inhibidores de la unión de NADP +. El acoplamiento de quercetina a HMGR se muestra como representante de la unión de polifenoles.

Figura 44. Representación de la unión de quercetina (cian) en HMGR (magenta).



Fuente: Imagen obtenida de referencia ²²⁰.

Se han estudiado también las propiedades potenciales de la flor del té en el combate contra la obesidad. Chen et al.²²¹, reportaron que en un extracto metanólico de flores de té, inhibió los aumentos de peso corporal y el peso de la grasa visceral en ratones alimentados con una dieta rica en grasas. Su componente principal, la chakasaponina II, suprimió los niveles de ARNm del NPY, que es un importante regulador del peso corporal y afecta la ingesta de alimentos y el gasto de energía, en el hipotálamo. Además, aumentó la liberación de serotonina del íleon aislado de ratones in vitro. Estos hallazgos sugieren que las saponinas activas pueden suprimir las señales de apetito en el hipotálamo, lo que conduce a una reducción de la ingesta de alimentos y del peso corporal.

4.2.3 Actividad biológica de los componentes activos de *Ilex Paraguariensis* (yerba mate) relacionados con la obesidad.

La yerba mate comparte muchos componentes iguales al té verde, incluyendo principalmente su alto contenido de polifenoles por lo que se espera que muchos de sus mecanismos sean similares a los vistos en el apartado anterior.

Chaves et al.²²², analizaron la relación de la ingesta de bebidas *Ilex paraguariensis* con los perfiles de lípidos y el peso corporal en una gran población de pacientes (18.287 pacientes). Las bebidas de *I. paraguariensis* se definieron según la preparación obtenida por extracción repetida con agua fría (CWE), infusiones de agua caliente o decocción de agua y azúcar. Los bebedores empedernidos se definieron como aquellas personas que consumían > 1 L/día de uno o más tipos de preparación. La prevalencia global de consumo de *I. paraguariensis* fue del 91,2%. Las tres formas fueron consumidas por 35,7%, mientras que la combinación de extracción repetida con agua fría + infusión de agua caliente por 28,4%, y solo infusión con agua caliente un 14,5% de los participantes. Los grandes bebedores de CWE tenían colesterol total más bajo, pero el peso corporal fue mayor en comparación con los bebedores moderados. La glucemia en ayunas fue menor y el consumo de hidratos de carbono fue mayor. Se pudo observar una paradoja de bajo contenido de lípidos y alto peso corporal en una población de grandes consumidores de bebidas de *I. paraguariensis*, ya que su consumo de carbohidratos fue mayor que el de los bebedores moderados. Se concluyó que una posible causa fue la hipoglucemia inducida y la mayor ingesta compensatoria de carbohidratos refinados.

4.2.3.1 Acción sobre la saciedad

Estudios en humanos y en ratones alimentados con dieta alta en grasas, han sugerido que la yerba mate promueve la saciedad a través de varios mecanismos, incluida la inducción o mejora del péptido-1 similar al glucagón intestinal (GLP-1), modulación de los niveles de leptina sérica y un posible efecto estimulador de la saciedad central directa. Los datos obtenidos de experimentos realizados en modelos de obesidad inducida por la dieta han demostrado que la Yerba mate suprime el aumento de peso corporal y la acumulación de grasa visceral y disminuye los niveles séricos de colesterol, triglicéridos, colesterol LDL, glucosa, insulina, lipasa pancreática y leptina².

El estrés oxidativo a través de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) está asociado a procesos patogénicos de la dislipidemia y la aterosclerosis. En este sentido hay una relación inversa entre la ingesta de compuestos fenólicos por su capacidad antioxidante y la aterosclerosis. En un estudio se evaluó a 142 hombres y mujeres con sobrepeso u obesidad de 35 a 60 años, dislipemia no tratada y sin antecedentes de enfermedad arterial coronaria. Los participantes ingirieron 1000 mL té verde, yerba mate o té de manzana (grupo control) diariamente, durante ocho semanas²⁴.

Los niveles séricos de Paraoxonasa-1 (PON-1) y leptina se analizaron mediante inmunoensayo ELISA al inicio y después de ocho semanas de intervención. PON-1 es una enzima antioxidante estrechamente relacionada con las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y promueve la inhibición de la oxidación de LDL. La leptina interviene en el mecanismo de saciedad y tiene niveles elevados en individuos afectados por sobrepeso u obesidad, su principal efecto es la regulación del tejido adiposo, el peso corporal, maduración de células adiposas y retroalimentación negativa sobre la síntesis y secreción de insulina²⁴.

El estudio demostró que el grupo de yerba mate presentó un aumento significativo (9,7%) de los niveles séricos de la enzima antioxidante PON-1 observados al comparar los niveles de PON-1 antes y después de la intervención y mayor en comparación con los grupos que ingirieron té verde y té de manzana. Se explicó en parte porque la yerba mate tiene una alta concentración de polifenoles, alrededor de 2 a 2,5 veces mayor que el té verde, y además son estructuralmente diferentes, con una mayor concentración de ácido clorogénico (CGA), pero no de catequinas (principal componente del té verde), en la yerba mate. Los niveles de leptina disminuyeron en el grupo de yerba mate (0,64%)²⁴.

4.2.3.2 Mecanismos a través de Transducción de señales

Yue et al.²²⁴, exploraron el mecanismo farmacológico de la yerba mate a través de un enfoque farmacológico en red. Como resultado, se identificaron 16 componentes bioactivos de la yerba mate, que actuaron sobre 229 dianas en total. Identificaron objetivos clave de la yerba mate que desempeñan funciones farmacológicas dentro de los que mencionan, la Proteína quinasa B (AKT1), transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3), proteína quinasa 1 activada por mitógeno (MAPK1), factor

de transcripción AP-1 (JUN), antígeno tumoral celular (p53) TP53, factor de necrosis tumoral (TNF)), el factor de transcripción p65 (RELA), la interleucina-6 (IL6) y, finalmente, la proteína precursora beta amiloide (APP) y el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGFA).

Alkhatib et al.²²⁵, realizaron un estudio en doce mujeres sanas y activas que recibieron 2 g de YM o placebo si la ingesta de yerba mate (YM) afectó la oxidación de ácidos grasos (FAO), el perfil de la puntuación del estado de ánimo (POMS) y la escala subjetiva del apetito (VAS), durante el ejercicio moderado prolongado. La FAO, determinada mediante calorimetría indirecta, fue significativamente mayor durante el ejercicio de 30 min con yerba mate en comparación con placebo. Las puntuaciones VAS para el hambre, la alimentación prospectiva y el deseo de comer se redujeron. Mientras que las medidas POMS de enfoque, energía y concentración aumentaron.

Es probable que los ingredientes termogénicos activos de YM trabajen sinérgicamente para promover la lipólisis y aumentar la FAO durante el ejercicio. Los efectos metabólicos incluyen efectos adrenérgicos y estimulación del sistema nervioso central asociados con la cafeína, propiedades antilipolíticas e hipocolesterolemicas de los ácidos clorogénicos, ácidos hidroxicinámicos y saponinas triterpénicas. El ejercicio combinado con YM provoca un consecuente aumento del metabolismo, son más efectivos en combinación para controlar el apetito y mejorar el estado de ánimo, lo cual es importante para diseñar intervenciones de estilo de vida y adherencia a la pérdida de peso²²⁵.

Se han estudiado los efectos del consumo de un extracto acuoso de té de mate (*Ilex paraguariensis*) sobre los indicadores metabólicos y la respuesta inflamatoria de los macrófagos peritoneales en ratas alimentadas con una dieta alta en grasas (HFD). En este estudio alimentaron a ratas Wistar macho con una dieta de control durante 12 semanas. Al final de este período, un grupo recibió dosis diarias de yerba mate (1 g/kg/día) durante 4 semanas²²⁶.

El consumo de yerba mate promovió la pérdida de peso, atenuó los efectos perjudiciales de la DFH sobre la adiposidad y la sensibilidad a la insulina y disminuyó los niveles sanguíneos de los biomarcadores inflamatorios. En cuanto a los macrófagos

peritoneales, el consumo de mate disminuyó la producción de interleucina (IL)-6, pero no influyó en la producción de IL-1b, factor de necrosis tumoral- α y óxido nítrico; expresión de ARNm de citoquinas, o la activación de la vía de señalización del factor nuclear-kB. Por tanto, no tuvo un efecto notable en la respuesta inflamatoria de los macrófagos peritoneales, pero redujo los marcadores de riesgo cardiometabólico²²⁶.

La suplementación no solo redujo los depósitos de tejido adiposo y mejoró la composición corporal, sino que también promovió la pérdida de peso en ratas alimentadas con dieta alta en grasas sin afectar la ingesta de alimentos. El impacto de la yerba mate en la composición corporal podría atribuirse a un aumento en el gasto energético y la oxidación de grasas, ya que la administración de yerba mate aumenta la expresión de proteínas desacopladoras y activa la proteína quinasa-a activada por AMP en tejido adiposo. La mejora en la resistencia a la insulina podría estar relacionada con mecanismos ligados a la sensibilidad periférica, como la estimulación de la oxidación de grasas y la inhibición de la inflamación y lipogénesis en el hígado²²⁶.

Los efectos beneficiosos de la Yerba mate sobre la adiposidad y sus disfunciones metabólicas se evaluó en ratones obesos C57BL/6J inducidos por dieta, se suplementaron con 400 mg/kg de peso corporal durante 16 semanas. La YM aumentó el gasto de energía y la expresión del ARNm de los genes termogénicos UCP1, CIDEA, PGC1a y PPARa en el tejido adiposo blanco (WAT) y disminuyó la expresión del ARNm de la sintasa de ácidos grasos (FAS) en el WAT, relacionado con las disminuciones observadas en el peso corporal, el peso del WAT, el tamaño de los adipocitos del epidídimo y nivel de leptina en plasma²²⁷.

Además, se redujeron los niveles de lípidos plasmáticos (ácidos grasos libres, triglicéridos y colesterol total) y enzimas aminotransferasa hepáticas, así como la acumulación de gotitas de lípidos hepáticos y el contenido de lípidos al inhibir las actividades de las enzimas lipogénicas hepáticas, como FAS y fosfatidato fosfohidrolasa, también aumentó la excreción fecal de lípidos. Finalmente, disminuyeron los niveles de insulina plasmática, la resistencia a la insulina y mejoró la tolerancia a la glucosa. Los

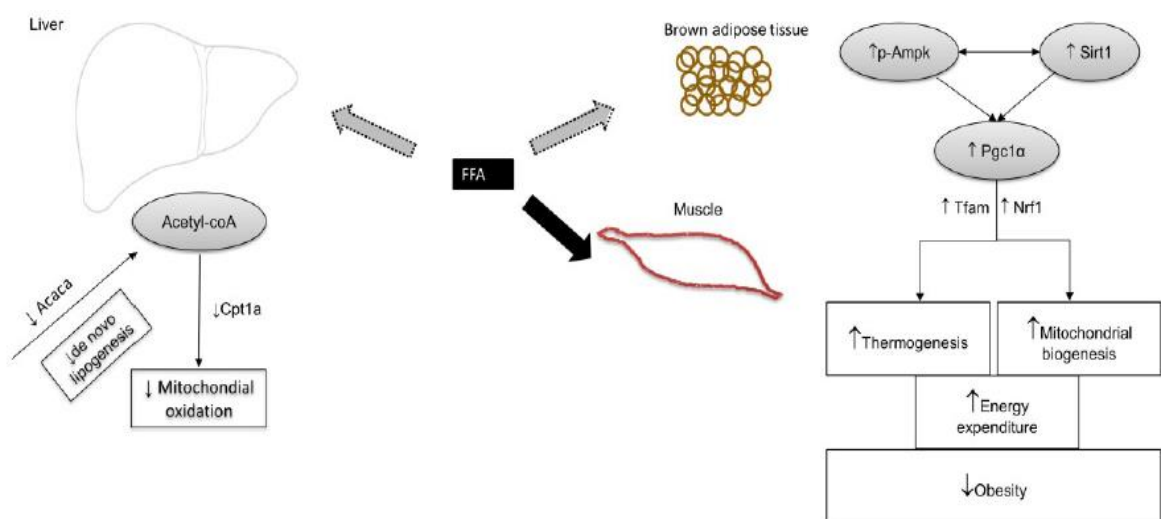
niveles circulantes de polipéptido inhibidor gástrico y resistina también se redujeron; por lo que se evidenció su actividad beneficiosa²²⁷.

Por otra parte, se evaluaron los efectos potenciales de la yerba mate (YM) en dosis de 150 y 200 µg/mL en estas células sobre la biogénesis mitocondrial y la termogénesis in vivo en células C2C12. Se realizó calorimetría indirecta y se determinó la expresión de genes y proteínas relacionados con la biogénesis mitocondrial, la termogénesis y la lipogénesis de novo mediante PCR cuantitativa y western blot. Los datos in vitro indicaron que YM aumentó el número de copias del ADNm, así como la capacidad respiratoria mitocondrial y la eficiencia de acoplamiento²²⁸.

El perfil de expresión génica refuerza esta evidencia, lo que indica una modulación de los genes aguas abajo de Ampk. In vivo, se demostró que YM previno parcialmente la obesidad inducida por la dieta, al aumentar el gasto de energía y mejorar la biogénesis mitocondrial a través de la Vía AMPK/SIRT1/PGC1α, lo que conduce a un aumento en la capacidad respiratoria de reserva y la disipación de energía²²⁸.

El mate moviliza ácidos grasos (FFA) desde el hígado y el tejido adiposo pardo hacia el músculo esquelético, principales tejidos oxidativos, tejido adiposo marrón y músculo, el extracto aumenta biogénesis mitocondrial y termogénesis. En el hígado, YM reduce la lipogénesis de novo y los ácidos grasos. En conclusión, YM estimula la mitocondriogénesis y la expresión de UCP, lo que conduce a un aumento de la capacidad respiratoria y disipación de la energía de reserva en los principales tejidos oxidativos, tejido adiposo pardo y músculo esquelético. Además, el tratamiento con YM protege el hígado principalmente al reducir la síntesis y la absorción de ácidos grasos²²⁸.

Figura 45. Mecanismos del extracto de YM



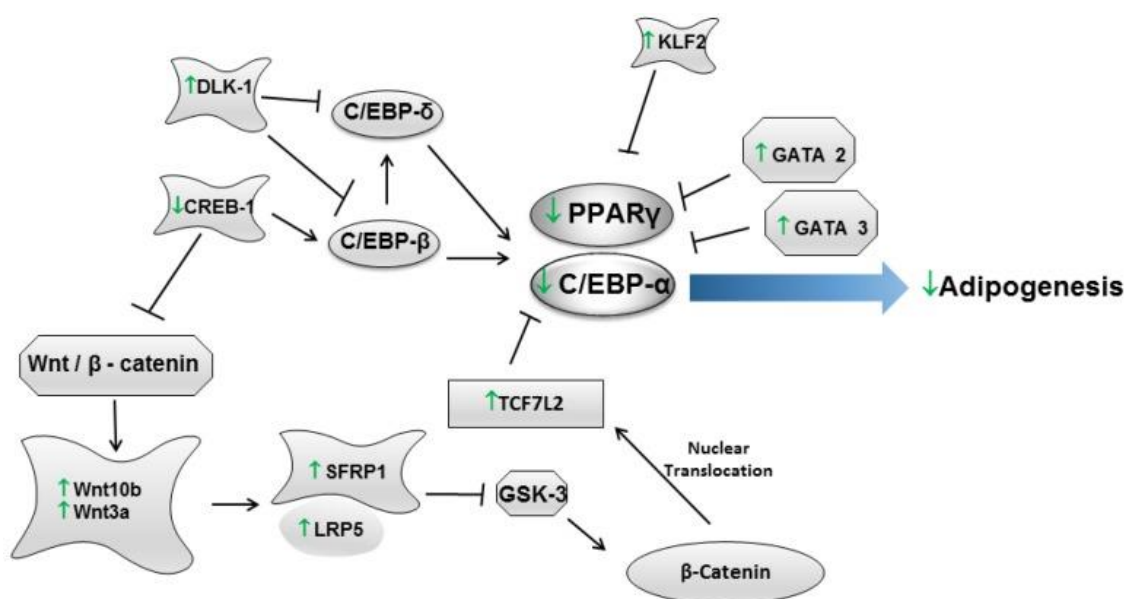
Fuente: Imagen obtenida de referencia ²²⁸.

La adipogénesis es el proceso de desarrollo mediante el cual una célula madre mesenquimatosa multipotente se diferencia en un adipocito maduro. Este proceso implica una cascada altamente regulada y coordinada de factores de transcripción, incluidos los miembros de las familias PPAR, C/EBP y la proteína de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP), que en conjunto conducen al establecimiento del estado diferenciado. En este contexto, se ha observado que la yerba mate modula la adipogénesis al regular los niveles de expresión génica de factores de transcripción proadipogénicos, como Ppar- γ 2 y C/ebp- α , in vivo e in vitro².

La expresión de C/EBP y Ppar- γ 2 depende de otros genes que también son esenciales para la adipogénesis, como la proteína de unión al elemento sensible a AMPc 1 (Creb1) y el homólogo delta-like 1 (Drosophila) (Dlk1). Esta regulación es dependiente de β -catenina y se inicia mediante la unión de la familia de sitios de integración (WNT) 1, WNT3a y WNT10b (principal regulador) a la proteína relacionada con frizzled secretada (SFRP) 1 y SFRP5 y la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad, (LRP) 5 y receptores LRP6. La expresión de WNT10b estabiliza la β -catenina en el citoplasma, lo que inhibe la adipogénesis².

La unión de WNT a sus receptores (SFRP y LRP) inhibe la glucógeno sintasa cinasa (GSK)-3, lo que provoca la hipofosforilación de la β -catenina. La β -catenina se traslada al núcleo, donde se une a un factor de transcripción TCF/LEF, reprimiendo la expresión de C/EBP α y PPAR γ y, por lo tanto, inhibe la adipogénesis. Además, se ha demostrado que las proteínas GATA y Krüppel-like zinc finger (KLF), también afectan directamente a la adipogénesis².

Figura 46. Efectos in vivo e in vitro de la yerba mate en la adipogénesis



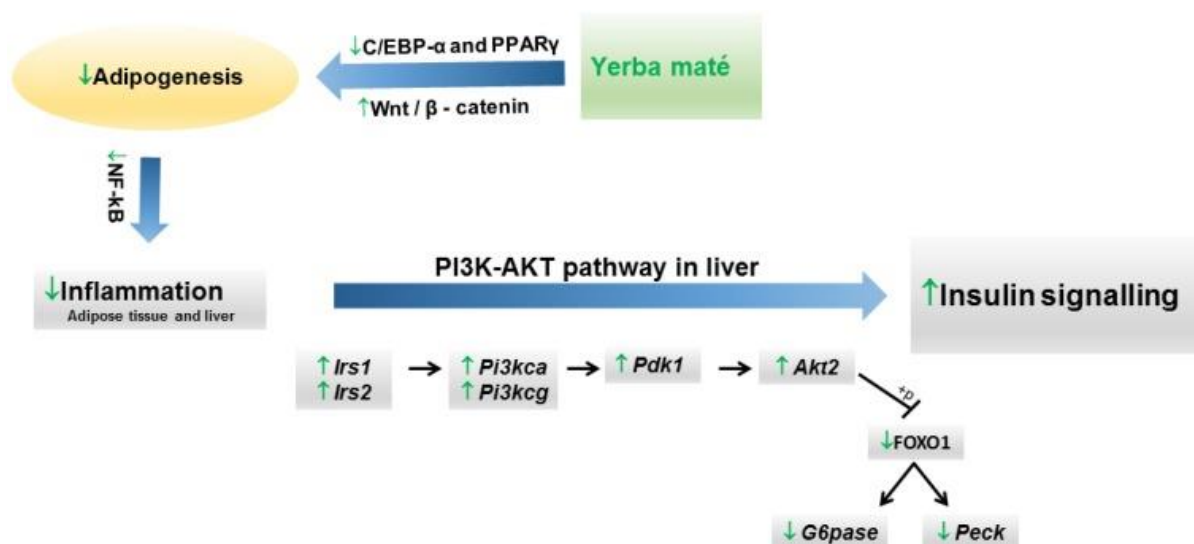
Fuente: Imagen obtenida de referencia ²⁰⁶.

La yerba mate tiene potentes efectos antiinflamatorios, regulando a la baja la expresión de *Tnf- α* , *Il-6*, *Lep* (leptina), *Pai1* (tipo inhibidor del activador del plasminógeno), *Ccl2* (quimiocina ligando 2) y *Ccr2* receptor 2 de quimiocinas y regulación positiva de *AdipoR1* (receptor 1 de adiponectina)².

En el hígado, se descubrió que la yerba mate reduce la translocación nuclear de NF- κ B, que regula a la baja los niveles de ARNm de *Il-6*, *Nos2* (óxido nítrico sintasa 2) y *Tnf- α* . Además, revirtió la inflamación hipotalámica causada por una dieta rica en grasas al reducir la fosforilación de IKK y la expresión de NF κ Bp65 y aumentar la fosforilación de I κ B α y la expresión de *AdipoR1* e *IRS-2* en el hipotálamo².

Debido a que uno de los primeros pasos en la vía de señalización de la insulina es la activación del fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), la yerba mate tiene un efecto modulador sobre diferentes genes diana relacionados con la insulina (*Akt2*, *Irs1*, *Irs2*, *Pi3kca*, *Pi3kcg*) y *Pdk1* (piruvato deshidrogenasa quinasa, isoenzima 1) en el hígado de animales sometidos a una dieta rica en grasas. Además, la yerba mate regula a la baja el fosfoenolpiruvato carboxicinas 1, citosólica (*Pepck*) y la glucosa-6-fosfatasa, catalítica (*G6pc*), los principales genes de la gluconeogénesis, a través de una disminución de la translocación nuclear de (FOXO) 1².

Figura 47. Mecanismo de acción de la yerba mate sobre la modulación de la vía de señalización PI3K-AKT



Fuente: Imagen obtenida de referencia ².

Según lo expuesto, Arcari et al.²²⁹, analizaron los efectos del extracto de Yerba mate (YM) 1,0 g/kg por 8 semanas sobre la Vía de señalización de 3-quinasa (PI3K)-AKT in vivo. El tejido hepático fue examinado para determinar los niveles de ARNm utilizando la matriz de PCR PI3K-AKT. La translocación nuclear de forkhead box O1 (FOXO1) se determinó mediante un ensayo de cambio de movilidad electroforética.

Se demostró que el extracto de Yerba mate disminuyó significativamente el peso corporal final, los niveles de glucosa en sangre y la resistencia a la insulina de los ratones.

El análisis molecular demostró que una dieta rica en grasas reguló a la baja Akt2, Irs1, Irs2, Pi3kca, Pi3kcg y Pdk1, los cuales después del tratamiento de Yerba mate volvieron a la línea de base. La intervención reguló a la baja Pepck y G6pc por la disminución de la translocación nuclear FOXO1. Mostrando que YM contribuyó a la mejora en la señalización de insulina hepática²²⁹.

Se investigó la composición fitoquímica de diferentes extractos estandarizados de *I. paraguariensis*, para validar sus propiedades de eliminación de radicales libres, su acción antiinflamatoria y sus principales marcadores químicos. Óxido nítrico (NOx), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y especies reactivas de oxígeno (ROS) son responsables de la activación del factor de transcripción nuclear kappa (NF- κ B), que conduce a la regulación positiva de muchos genes proinflamatorios²³⁰.

De acuerdo con el estudio, el extracto preparado por infusión mostró los mejores resultados en términos de actividad antiinflamatoria, antioxidante y contenido fenólico total. Los principales marcadores químicos (teobromina, ácido 5-O-cafeoilquínico, 4-ácido O-cafeoilquínico, ácido 3-O-cafeoilquínico, cafeína y rutina), presentes en el extracto, mostraron una fuerte actividad anti-óxido nítrico y suprimieron la secreción de (TNF- α). Entre estos marcadores químicos, se destacó la teobromina, ya que, en comparación con el fármaco antiinflamatorio de referencia dexametasona, mostró el mismo efecto pero a una concentración 200 veces menor²³⁰.

Ahora se reconoce que la inflamación crónica y de bajo grado que se desarrolla durante la obesidad podría relacionar el sobrepeso con el desarrollo de resistencia a la insulina. En este contexto, Conceição et al.²³¹, estudiaron el efecto de yerba mate, 1 g/kg de peso corporal /día, sobre la adiposidad en ratas Wistar postnatales con sobrealimentación temprana, los perfiles lipídicos, los niveles séricos de leptina e insulina y su señalización hipotalámica, la microesteatosis hepática y el estrés oxidativo, los cuales como hemos visto están directamente relacionados con la obesidad y sus trastornos metabólicos.

El presente estudio caracterizó la prevención de la resistencia a la insulina central en animales con sobrepeso tratados con YM, como lo demuestra la normalización de los contenidos de proteínas hipotalámicas IR β , IRS1 y Akt. Las ratas sobrealimentadas

presentaron mayor expresión de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), TNF-receptor-1, interleucina-6 (IL6) y ARNm de resistina²³¹.

La Yerba mate previno estos cambios, a excepción de la vía de señalización de la leptina, que mostró valores intermedios. Además, mejoró significativamente la señalización de insulina hipotalámica, así como el estrés oxidativo, la microesteatosis y la acumulación de TG en el hígado de ratas que recibieron mate, lo que sugiere una mejora en la acción periférica de la insulina²³¹.

En la tabla 15 se mencionan algunos estudios del efecto in vivo tanto en humanos y en animales de la yerba mate sobre la adipogénesis.

Tabla 16. Estudios in vivo de yerba mate sobre la adipogénesis: (humanos y animales)

Tipo de estudio	Población	Compuestos de prueba (dosis diaria)	Duración de la ingesta	Resultados principales	Referencia
Experimental	Ratones suizos alimentados con una dieta rica en grasas (3 grupos, $n = 10$ cada uno).	1 g/kg de extracto de yerba mate tostada por vía oral (una vez al día).	8 semanas	Mejora de la resistencia a la insulina mediante la restauración de la translocación nuclear hepática FOXO1 y la expresión génica de <i>Akt2</i> , <i>Irs1</i> , <i>Irs2</i> , <i>Pi3kca</i> , <i>Pi3keg</i> y <i>Pdk1</i> .	Referencia ²²⁹
Experimental	Ratas Wistar preparadas por destete temprano.	1 g/kg de extracto de yerba mate por vía oral (una vez al día).	4 semanas	Redujo de forma significativa el peso corporal, la adiposidad, los niveles de triglicéridos en sangre y la resistencia a la leptina.	Referencia ²³³

Experimental		Ratas Wistar Tres grupos: EW+YM; EW y Control	1 g/kg pc por sonda una vez al día.	30 días	Mejóro las defensas antioxidantes y mitigó la disfunción hepática. EW= ↑TABARS, ↑SOD	Referencia ²³
ECA		Sujetos con obesidad IMC ≥ 25 pero < 35 kg/m ²	Cápsulas de yerba mate. tres cap. tres veces al día con comidas (3 g/día).	12 semanas	Reducciones de masa de grasa corporal y el porcentaje de grasa corporal significativas.	Referencia ²⁰
Análisis post hoc		Mujeres posmenopáusicas n=95	1 L/día de infusión de mate	-	Niveles similares de HDL, LDL y TG en ambos grupos, menos enfermedades cardiovasculares autoinformadas y niveles séricos más bajos de glucosa.	Referencia ²³²

TBARS = (un marcador de peroxidación lipídica); (SOD) = superóxido dismutasa; EW+YM = Destete temprano + yerba mate; EW= Destete temprano; TG = Triglicéridos, LDL = Lipoproteína de Baja Densidad; HDL= Lipoproteína de alta densidad

Fuente: Elaboración propia con base en referencias ^{20,23,229,233,232}.

4.3 Toxicidad

4.3.1 Toxicidad asociada a los componentes activos de *Garcinia cambogia*

Los suplementos para bajar de peso se perciben como "seguros", sin embargo, la hepatotoxicidad puede estar asociada con el consumo de algunos de ellos y es posible que el paciente no informe de su consumo a menos que se le consulte al respecto, ya que a menudo no se consideran sus posibles efectos secundarios o potencial de interacción.

Dosis recomendada y dosis máxima

La dosis ideal de *Garcinia Cambogia* no está tan esclarecida; sin embargo, los suplementos de GC están disponibles en dosis de 300 mg y 500 mg, con indicación de ingesta de tres veces al día, con agua, media hora antes de las comidas. Un estudio realizado por Wil Research Laboratories, demostró que 5000 mg HCA/kg de peso corporal no producían síntomas visibles de toxicidad o muerte en modelos animales. En humanos, 2800 mg/día de *Garcinia cambogia* parecen seguros y suponen una dosis sin efecto adverso observado. No se recomienda sobrepasar los 3000 mg, es la dosis máxima recomendada, además es recomendable su consumo durante 12 semanas y descansar al menos 1 o 2 semanas antes de volver a tomarlo de nuevo.

Toxicidad

Se han realizado estudios de toxicidad aguda y crónica, genotoxicidad, citotoxicidad y toxicidad en diferentes especies animales, aunque principalmente en ratas. Estos estudios han demostrado que *Garcinia cambogia* y el ácido hidroxycítrico tienen buenos perfiles de seguridad, por lo que pueden usarse como suplementos nutricionales para el tratamiento de la obesidad. Sin embargo, la variabilidad genética interindividual puede influir en la toxicidad al conducir a una susceptibilidad diferente a la acción del suplemento. Esto se evidencia ya que los efectos tóxicos solo se han descrito en un número reducido de sujetos¹².

La insuficiencia hepática aguda por la ingestión de suplementos parece infrecuente en comparación con su uso generalizado. Ciertos pacientes pueden tener predisposición genética o daño hepático preexistente, lo que agrava la hepatotoxicidad. El citocromo P450 es el responsable más común del metabolismo hepático de los fármacos, y se ha

demostrado que los polimorfismos genéticos en los genes del citocromo P450 dan como resultado la acumulación tóxica de ciertos fármacos o metabolitos.²³⁴

Se han observado efectos secundarios leves como calambres en las piernas, acidez estomacal, diarrea, aumento de gases, aumento del apetito, dolores de cabeza, sarpullido, sangrado menstrual y debilidad general. Sin embargo, en los últimos años se han notificado manifestaciones tóxicas, incluyendo hepatotoxicidad, pancreatitis aguda, toxicidad por serotonina y psicosis tras el consumo de productos que contienen *Garcinia* pura o en combinación¹².

El patrón común de síntomas se ha caracterizado por dolor abdominal (de predominio en el cuadrante superior derecho), vómitos, náuseas, fatiga y alteraciones en parámetros hepáticos como transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina. En este sentido, se realizan pruebas serológicas para descartar otras posibles causas de daño hepático o infección, como hepatitis, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, etc. En la escala CIOMS/RUCAM utilizada como sistema de puntuación para establecer la etiología del daño hepático inducido por fármacos y en la cual la puntuación obtenida se clasifica en causa altamente probable (≥ 9), los suplementos en muchos estudios han oscilado entre 6 y 11 puntos, siendo causa probable a altamente probable¹².

Sin embargo, muchos suplementos contienen múltiples componentes, por lo que no ha sido posible confirmar que *Garcinia* sea el agente responsable de los efectos secundarios. Como el Hydroxycut, en el cual además la FDA emitió una advertencia en 2009 sobre los productos Hydroxycut, ya que estaban relacionados con hepatotoxicidad, lo que motivó su retiro del mercado¹⁸¹.

Se ha estimado que aproximadamente 1 de cada 10000 personas que usan *G. cambogia* experimentan una lesión significativa relacionada con el hígado. El inicio de la lesión generalmente ocurre entre una semana y unos pocos meses después del inicio. El patrón de daño hepático es típicamente hepatocelular²³⁵.

La lesión y la recuperación posterior se basan en la abstinencia de suplementos ofensivos y atención de apoyo. Sin embargo, ha habido casos de personas que requirieron un trasplante de hígado. Aunque la patogenia de la lesión hepática no está clara, los mecanismos propuestos a través de modelos de rata incluyen la producción excesiva de

radicales de oxígeno reactivos a partir de la peroxidación lipídica, lo que resulta en un aumento del estrés oxidativo y la vacuolización citoplasmática que señala la lesión de los hepatocitos. Se cree que hay dos mecanismos más amplios; un mecanismo dependiente de la dosis a través del consumo de HCA y una etiología idiosincrásica, independiente de la dosis²³⁵.

Como se comentó en un apartado anterior, Kim et al¹⁸⁰, informaron en su estudio, del aumento en la acumulación de colágeno hepático y en la expresión de ARNm de genes relacionados con el estrés oxidativo así como de respuestas inflamatorias (factor de necrosis tumoral- α y proteína quimioatrayente de monocitos-1), elevaciones en niveles de alanina transaminasa y aspartato transaminasa, después de la administración de una suplementación con *Garcinia cambogia*, por lo que los autores advierten en este caso de la posible inducción de lesión hepática, inflamación y estrés oxidativo relacionados a su consumo.

En contraste con el estudio anterior mencionado, Clouatre y Preuss²³⁶, hacen una revisión del mismo y cuestionan los hallazgos, ya que no se especificó la forma de ácido hidroxicitrico utilizada. En concreto, aluden que este estudio no aclara datos de relevancia como el contenido de estabilizadores con calcio, potasio, sodio, entre otros, o alguna mezcla de estos. Del mismo modo, no se proporciona información sobre el contenido de ácido libre o lactona, si el proceso de extracción es nuevo o establecido, la cantidad de toxinas residuales, como el ion cloruro, que quedan en el extracto. Los autores enfatizan en que el HCA protege contra la toxicidad hepática y mantiene el aspartato aminotransferasa sérica, la alanina aminotransferasa y la fosfatasa alcalina en niveles casi normales. Además, los estudios han demostrado que incluso en dosis elevadas de HCA, no se han provocado signos de inflamación o hepatotoxicidad. Por el contrario, el compuesto reduce los marcadores de inflamación en el cerebro, los intestinos y riñones²³⁶.

Yousaf et al.²³⁷, expusieron el caso de una mujer de 21 años con obesidad mórbida que presentó, después de una anamnesis completa, dolor abdominal durante 1 semana asociado con náuseas, vómitos, anorexia y mialgias; además, su examen mostró alanina aminotransferasa (ALT) elevada 981 U/L, aspartato aminotransferasa (AST) 1062 U/L, fosfatasa alcalina 248 U/L, índice internacional normalizado (INR) 1.6, tiempo de protrombina 19 s y nivel de amoníaco 44 μ mol/L. Tras el estudio de las posibles etiologías

de la insuficiencia hepática aguda, se reveló que consumió *Garcinia cambogia* durante 4 semanas. Se encontró una puntuación de 9 en la escala CIOMS/RUCAM, evidenciando una asociación del suplemento con una insuficiencia hepática aguda.

Hemos encontrado en la literatura consultada, múltiples estudios de reportes de casos relacionados al anterior, los cuales se resumen en la tabla 16.

Tabla 17. Informes de casos de hepatotoxicidad relacionados con *Garcinia cambogia*

Reporte de un caso	Año	Edad	Género	Duración del uso del GC	Presentación clínica	Puntaje CIOSM/RUCAM	Trasplante de hígado
Meléndez et al. ²³⁸	2015	42	F	7 días	Náuseas, dolor abdominal, sudoración	N / A	No
Lunsford et al. ²³²	2016	34	M	150 días	Náuseas, vómitos, dolor abdominal y orina oscura	N / A	Sí
Corey ²³⁹	2016	52	F	(1000mg o 2 cap.) /día por 25 días	Fatiga, confusión intermitente e ictericia	7	Sí
Kothadia et al. ²⁴⁰	2018	36	F	28 días	Fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga e ictericia	8	No
Sharma et al. ²⁴¹	2018	57	F	28 días	Vómitos y dolor abdominal	11	No
Yousaf et al. ²³⁷	2019	26	F	(1400 mg/d)	Náuseas, vómitos, dolor	9	No

28 días abdominal,
anorexia y
mialgia

Fuente: Elaboración propia con base en referencias²³⁷⁻²⁴¹.

Se observó un patrón de daño hepatocelular y colestásico en la mayoría de los informes de casos. Los síntomas de presentación más comunes son náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, ictericia, fatiga y mialgias generalizadas. La duración del uso del suplemento antes de la aparición de los síntomas osciló entre 7 y 28 días; sin embargo, se encontró que era de 150 días en uno de los informes. En la mayoría de los pacientes, hubo una mejoría de los síntomas y de la función hepática al suspender el tratamiento. Se requirió trasplante hepático en dos pacientes. La escala CIOMS/RUCAM indicó insuficiencia hepática aguda secundaria al uso de suplementos herbales en muchos de estos casos²³⁹.

De igual forma, Iqbal et al.²⁴², expusieron el caso de un masculino obeso de 82 años que presentó dolor abdominal en la región epigástrica, su lipasa sérica estaba elevada. El paciente indicó tomar *Garcinia cambogia* recientemente como supresor del apetito. Debido a una colecistectomía previa, sin abuso de alcohol, sin cambios recientes en los medicamentos y dado el uso de *G. cambogia*, una tomografía computarizada abdominal reveló pancreatitis aguda, dicha etiología se asoció al uso del suplemento.

Por otra parte, Hendrickson et al.²⁴³, reportan una serie de casos que describen a tres pacientes cuyas manías surgieron durante el uso de *Garcinia cambogia*. Dado que el ácido hidroxicítrico (HCA) podría tener actividad serotoninérgica, promoviendo la liberación y la disponibilidad sináptica de serotonina, lo que influye en el apetito. Se ha teorizado que los antidepresivos promueven un cambio a la manía a través de la acción sobre los neurotransmisores.

Los pacientes estaban eutímicos y desarrollaron síntomas maníacos después de comenzar con el suplemento. Dos de ellos habían sido previamente diagnosticados de enfermedad bipolar. Por los mecanismos multifactoriales de la manía, no se pudo establecer a *G. cambogia* como el causal, pero es importante identificar su potencial riesgo y más aún

en pacientes predispuestos, ya que *G. cambogia* probablemente alteró el curso de su trastorno al precipitar episodios durante las fases estables²⁴³.

Lopez et al.²⁴⁴, presentaron el caso de una paciente de 35 años con una serie de síntomas asociados a un síndrome serotoninérgico, entre ellos, hipertensión, taquicardia, diaforesis, ataxia, alucinaciones, rigidez muscular, temblor, clonus espontáneo de las extremidades inferiores y clonus ocular. Sus signos y síntomas eran consistentes con un exceso de serotonina en presencia de un ISRS (escitalopram) y extracto de *G. cambogia* (cáscara de la fruta) (60 % HCA) 1000 mg, en una dosis reportada de dos cápsulas tres veces al día. La paciente pudo haber desarrollado la toxicidad a partir del ISRS como agente único y en este caso *G. cambogia* no está relacionada. Sin embargo, en este caso el paciente había estado con una dosis estable de escitalopram sin síntomas durante más de 1 año y desarrolló la toxicidad después de la adición de *G. cambogia*.

Interacciones con fármacos

Medicamentos para la diabetes: la *Garcinia cambogia* puede disminuir el nivel de azúcar en la sangre, lo que podría interferir con la efectividad de los medicamentos para la diabetes.

Anticoagulantes: Puede aumentar el riesgo de sangrado en personas que toman anticoagulantes, como la warfarina.

Antidepresivos: Puede interactuar con ciertos antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), y aumentar el riesgo de efectos secundarios relacionados a la serotonina.

Estatinas: Se ha sugerido que puede aumentar el riesgo de efectos secundarios musculares asociados con las estatinas.

Analgésicos: Puede aumentar el riesgo de efectos secundarios en personas que toman analgésicos como tramadol.

4.3.2 Toxicidad asociada a los componentes activos de *Camellia sinensis*

Dosis recomendada y dosis máxima

Los estudios clínicos en humanos demuestran que las dosis únicas de hasta 1,6 gramos de extracto de té verde son bien toleradas. Se informa que la dosis máxima tolerada en humanos es de 9,9 gramos por día; una dosis equivalente a 24 tazas de té verde. Los efectos secundarios de altas dosis de extracto de té verde suelen ser leves e incluyen dolor de cabeza, mareos y náuseas²⁴⁸.

El nivel de ingesta seguro es de 338 mg de EGCG/día para adultos a partir de datos toxicológicos y de seguridad humana para las preparaciones de té ingeridas como una dosis sólida en bolo. Cuando se consume como bebida, es seguro en cantidades de hasta 5 tazas por día. La ingesta diaria de 3 a 5 tazas/día (720 a 1200 ml) de té verde proporciona al menos 180 mg de catequinas y al menos 60 mg de teanina, (no más de 300 mg de cafeína). Además, puede ser seguro durante el embarazo y durante la lactancia cuando se consume no más de 2 tazas por día. Beber más de esta cantidad durante el embarazo puede ser peligroso y puede aumentar el riesgo de efectos negativos. El té verde también puede aumentar el riesgo de defectos de nacimiento asociados con la deficiencia de ácido fólico. La cafeína pasa a la leche materna y puede afectar al lactante¹⁷⁰.

4.3.2.1 Hepatotoxicidad

Aunque muchos estudios aprueban y promueven los beneficios del té verde, existen también informes recientes de casos de hepatotoxicidad asociada al consumo de extracto de té verde. De esta forma, aunque el té verde tradicionalmente se ha considerado seguro, no se deben ignorar los informes que relacionan la lesión hepática y, en algunos casos, la insuficiencia hepática con el uso de este²⁴⁶.

En general los estudios transversales sugieren que el uso regular de té verde no se ha asociado con daño hepático, de hecho se asocia con concentraciones séricas más bajas de ALT y AST. Sin embargo, las series de casos y una revisión sistemática de la Farmacopea de los Estados Unidos han planteado el potencial del té verde para causar hepatotoxicidad²⁴⁵.

Los datos preclínicos y humanos atribuyen principalmente a las catequinas del té los posibles efectos hepatotóxicos. En especial las más abundantes como EGCG. Sin embargo, dentro de los productos comercializados se da una gran variabilidad en la concentración de los componentes del té, lo que puede explicar que algunos productos se hayan implicado en la hepatotoxicidad²⁴⁵.

Mecanismos de acción

La exposición de hepatocitos de rata a EGCG induce toxicidad mitocondrial, generación de especies reactivas de oxígeno, interacción del citocromo P450 o, posiblemente, los efectos bactericidas de EGCG que causan lesión hepática inducida por endotóxicos. La estrecha asociación de daño hepático por té verde con el alelo HLA B*35:01, sugiere una etiología inmunológica. Esta asociación HLA, la falta de una clara dependencia de la dosis y la recurrencia de la lesión con la reexposición (con una latencia más corta) indica que la lesión es idiosincrásica y no se debe a la toxicidad directa de las catequinas. La lesión hepática asociada al té verde se considera un área de investigación actual y activa²⁴⁵.

Estudios de posible toxicidad por té verde

Patel et al²⁴⁶, presentaron el caso insuficiencia hepática aguda inminente en un adolescente de 16 años que usaba un producto a base té verde para pérdida de peso, concretamente Applied Nutrition® Green Tea Fat Burner, durante 60 días tomando dos tabletas al día (o 400 mg de epigallocatequina-3-galato, EGCG, al día). A pesar de que el paciente consumía simultáneamente otros suplementos, estos fueron descartados como posibles causantes de la lesión. Después de la anamnesis realizada y los hallazgos histológicos su caso se asoció más bien a la ingestión de extracto de té verde, el cual después de tres semanas de atención hospitalaria tuvo recuperación.

Hoofnagle et al ²⁴⁷ a través de una comparación de los casos de daño hepático relacionado con el té verde con y sin HLA-B*35:01 mostró que aquellos con el alelo de riesgo tenían un tiempo de aparición más breve (mediana 66 frente a 139 días), valores medios iniciales más altos de ALT (2329 frente a 696 U/L) y puntuaciones de gravedad más altas. Además, tenían más probabilidades de tener sarpullido y fiebre (27 % frente a 0 %). El alelo se encontró en el 72 % de los pacientes con lesión hepática asociada con el té

verde y en más del 90 % de aquellos en quienes la lesión se consideró muy probable o definitiva.

En otro estudio Pandey et al²⁴⁸, investigaron la posibilidad de inhibición de quinona oxidoreductasa 1 (NQO1) por EGCG y sus metabolitos mediante el estudio de perfiles de interacción en el sitio activo de NQO1 usando acoplamiento y mecánica moleculares. La enzima citoprotectora NQO1 es una flavoenzima ubicua que cataliza la reducción de dos electrones de la quinona y quinona-iminas a hidroquinona utilizando NAD(P)H como donante de electrones y la principal función de esta enzima es desintoxicar xenobióticos/sustancias químicas endógenas que contienen derivados del benceno.

Los cálculos de energía libre de unión mostraron que algunos metabolitos exhibieron fuerte afinidad de unión predicha, sugiriendo que pueden actuar como fuertes inhibidores de NQO1. Concluyeron que sus resultados, así como los estudios de los polimorfismos de NQO1 (especialmente C609T) pueden explicar la hepatotoxicidad idiosincrásica causada por el consumo de té verde y sus componentes²⁴⁸.

En un gran estudio prospectivo en mujeres posmenopáusicas con riesgo de cáncer de mama, de 1075 mujeres aleatorizadas, 538 fueron asignadas para recibir cuatro cápsulas orales de GTE que contenían 1315 mg de catequinas totales por día (843 de EGCG) y 537 fueron asignadas al azar para recibir placebo durante 12 meses. GTE se asoció con elevaciones de ALT en el 6,7 % de las pacientes en comparación con el 0,7 % de los controles. No se observó daño hepático clínicamente aparente, pero el extracto se suspendió rápidamente en pacientes con elevaciones de ALT. El reinicio del tratamiento generó nuevamente rápida recurrencia de elevaciones de ALT hasta suspensión definitiva²⁴⁹.

Un grupo de mujeres, entre 22 y 58 años, con sospecha de lesión hepática inducida por fármacos, se inscribieron en un estudio prospectivo de la Red de lesiones hepáticas inducidas por fármacos (DILIN) y un panel de hepatólogos evaluó la causalidad. Durante el período de estudio, 6 de 1091 casos de daño hepático se atribuyeron a un producto SLIMQUICK® y se les asignaron puntajes de causalidad de probable, muy probable o definitivo²⁵⁰.

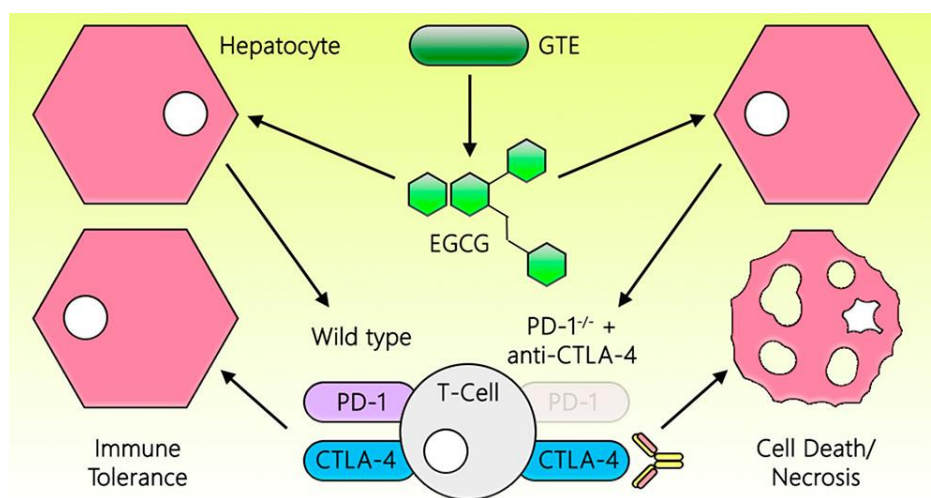
Los productos SLIMQUICK tienen múltiples ingredientes, el extracto de té verde es uno de ellos y se cree que puede ser el ingrediente implicado. Analizaron las características

fenotípicas de los pacientes los cuales presentaban un patrón de lesión hepatocelular. Además, por los antecedentes científicos para respaldar su potencial tóxico, consistente con el tipo de lesión, el té fue un candidato razonable como agente causante de lesiones de los productos SLIMQUICK®. Sin embargo, afirman que se necesitan más análisis químicos más detallados para una atribución más confiable²⁵⁰.

Cho et al.²⁵¹, investigaron los efectos de un suplemento dietético a base de té verde para bajar de peso, el cual se ha indicado que causa lesión hepática inducida por fármacos idiosincrásicos (IDILI) en humanos. Si el daño hepático del té verde en humanos está mediado por el sistema inmunológico, se espera lo mismo en un modelo de tolerancia inmunológica alterada PD-1 tratado con anticuerpo anti-CTLA-4 y extracto de té verde (500 mg/kg), una dosis que se considera un nivel de efecto adverso no observado para el hígado en roedores.

Se observó aumento de inicio tardío en los niveles de ALT sérica y la infiltración de células inmunitarias (células T CD8⁺) en el hígado, así como aumentos en el peso del bazo en los ratones cuya tolerancia inmunológica fue alterada. El tratamiento de estos ratones con extracto de té verde condujo a una lesión hepática de inicio tardío con características similares a las de IDILI en humanos. Por el contrario, no hubo evidencia de daño hepático en ratones de tipo salvaje²⁵¹.

Figura 48. Daño hepático causado por extracto de té verde en ratones PD-1



Fuente: Imagen tomada de referencia²⁵⁴.

Posibles contribuciones de los procesos de control y fabricación a la hepatotoxicidad del té

En la fabricación está implícita la extracción de las hojas y tallos de *Camellia sinensis* con agua o solventes orgánicos como metanol o etanol. Si el proceso incluye descafeinado, se pueden usar dióxido de carbono supercrítico no tóxico y solventes tóxicos como cloroformo y diclorometano. Los extractos se pueden refinar aún más mediante la filtración a través de una resina sintética absorbente para eliminar los residuos no deseados. Estos procesos pueden elevar las concentraciones de catequinas en comparación con las bebidas tradicionales de té, así como la concentración de contaminantes potenciales como residuos de pesticidas, impurezas elementales tóxicas o alcaloides de pirrolizidina, los cuales tienen potencial de daño hepático²⁵².

Además, se recomienda que el nivel de contaminación por metales pesados en los productos a base de hierbas sea mínimo, ya que estos se suman al nivel consumido a través de la dieta diaria. Los límites permisibles de metales pesados dependen de la naturaleza y variaciones regionales o nacionales.

Tabla 18. Ejemplos de límites permisibles de metales pesados tóxicos según la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Elemento	Para plantas comestibles (mg/kg)	Para plantas medicinales (mg/kg)
Níquel (Ni)	1.63	1.5
Cobre (Cu)	3	10
Cinc (Zn)	27.4	50
Cadmio (Cd)	0.2	0.3
Plomo (Pb)	0.43	10
Cromo (Cr)	0.02	1.3

Fuente: Elaboración propia con base en referencia ²⁵³.

Abualhasan et al.²⁵³, compararon muestras recolectadas al azar, 18 muestras de té verde y té de hierbas de marcas comúnmente utilizadas, las cuales fueron analizadas en cuanto a contaminación microbiana y metales pesados.

Los resultados arrojaron que siete de las muestras tenían metales pesados tóxicos como cromo y plomo, con concentraciones superiores a las establecidas por la OMS. Además, 6 muestras evidenciaron contaminación microbiana con recuento microbiano aeróbico total alto y recuento total de levaduras y mohos. Estos datos se asociaron posiblemente a la manipulación y condiciones de almacenamiento inadecuadas de estos productos por lo que recomendaron tomar las acciones correctivas para el control de calidad de estos productos

253

Tabla 19. Especificaciones para determinación de recuento microbiano según RTCA. Expresados en UFC/g o cm³

Producto natural	Recuento total de aerobios viables	Recuento total de hongos y levaduras	Recuento total de entero bacterias
Preparaciones de administración oral	$\leq 10^4$	$\leq 10^2$	$\leq 10^2$
Producto al que se le agrega agua a temperatura ambiente antes de su uso	$\leq 10^5$	$\leq 10^4$	$\leq 10^3$
Producto al que se le agrega agua hirviendo antes de su uso	$\leq 10^7$	$\leq 10^5$	-----
Preparaciones de administración tópica	$\leq 10^2$	$\leq 10^2$	$\leq 10^1$

Fuente: Elaboración propia con base en referencia¹⁴⁷.

Por otra parte, *Colletotrichum gloeosporioides* es el patógeno principal o endófito de *Camellia sinensis* y con el fin de saber si dañaría la salud humana, Li et al.²⁵⁴, investigaron los cambios de los componentes funcionales y la influencia en el organismo de ratones tras su contaminación. En animales se demostró que el té verde no contaminado disminuyó significativamente los niveles de alanina aminotransferasa, triglicéridos, ácidos grasos

libres, lipoproteínas de baja densidad y aumentó el nivel de insulina en comparación con los ratones obesos. Por el contrario, el té contaminado perdió los efectos sobre estos indicadores. Además, los niveles de nitrógeno ureico y creatinina sérica aumentaron significativamente en los ratones bebedores de té contaminado.

La contaminación causó una mancha marrón en la infusión de té verde y produjo compuestos tóxicos como metoxi-fenil-oxima, ftalato de diisobutilo (DIBP) y ftalato de dibutilo (DBP). Concretamente se redujeron tres componentes funcionales esenciales (polifenoles del té, cafeína y l -teanina). Los experimentos con animales revelaron que la contaminación por *C. gloeosporioides* tendía a dañar la función renal (creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre elevados) en ratones y obstaculizar las funciones originales del té verde, como proteger el hígado (alanina aminotransferasa baja), regular el metabolismo de los lípidos, así como la modulación del metabolismo de la glucosa. Se recomienda mayor atención a la seguridad del procesamiento del té para establecer reglas específicas de control de supervisión²⁵⁴.

La USP de los Estados Unidos formó el Panel de expertos en hepatotoxicidad del extracto de té verde a fin de realizar una revisión exhaustiva de la literatura sobre la hepatotoxicidad relacionada con el té verde para comprender mejor la posible relación entre la hepatotoxicidad informada y la química, la fabricación, controles, farmacocinética y farmacodinámica. La búsqueda fue del 2008 al 2017, identificaron 204 artículos de investigación clínica y 127 artículos de investigación no clínica publicados en la literatura científica revisada por pares, además, un total de 51 artículos de informes de casos publicados que sumaron 75 casos individuales asociados con la ingesta de GTE. Los puntos más importantes de esta revisión se mencionan a continuación²⁵⁵.

- La revisión muestra una clara ocurrencia de hepatotoxicidad grave por la ingestión de GTE en humanos, aunque con muy baja frecuencia, asociada principalmente a EGCG.
- Las cantidades de ingesta de GTE oscilaron entre 500 mg y 3000 mg, que es aproximadamente 250-1800 mg de EGCG al día). La cantidad de ingesta media se estimó en 720 mg/día.
- En la mayoría de los casos reportados de hepatotoxicidad, el GTE se había tomado diariamente por dos o más semanas antes del inicio de la lesión hepática aguda.

- Los extractos de té verde (GTE) pueden contener residuos de solventes hepatotóxicos, residuos de pesticidas, alcaloides de pirrolizidina e impurezas elementales, pero no se han demostrado pruebas de una asociación con la lesión hepática inducida por GTE.
- Los perfiles de catequina GTE varían significativamente con los procesos de fabricación.
- Los datos en animales y humanos indican que la administración oral repetida de dosis en bolo de GTE durante el ayuno aumenta significativamente la biodisponibilidad de las catequinas, (EGCG) lo que podría incidir en saturación de los mecanismos de eliminación de primer paso.
- Los estudios toxicológicos muestran un patrón hepatocelular de daño hepático.
- Los informes de casos de eventos adversos publicados asocian la hepatotoxicidad con cantidades de ingesta de EGCG de 140 mg a ~1000 mg/día.
- La variabilidad interindividual sustancial en la susceptibilidad, posiblemente debido a factores genéticos y la salud hepática subyacente, juegan un papel, importante en la manifestación de los efectos.
- Con base en estos hallazgos, USP incluyó un requisito de etiquetado de advertencia en su monografía de extracto de té verde descafeinado en polvo que dice lo siguiente: *“No tome con el estómago vacío. Tomar con la comida. No lo use si tiene un problema hepático y suspenda el uso y consulte a un médico si desarrolla síntomas de problemas hepáticos, como dolor abdominal, orina oscura o ictericia (coloración amarillenta de la piel o los ojos)”*²⁵⁵.

4.3.2.2 Interacciones de los componentes del té con fármacos

Los componentes farmacológicamente activos del té verde también tienen el potencial para interactuar de distintas formas con otras drogas sintéticas y generar peligro para la salud de los pacientes ocasionado un aumento del riesgo de efectos tóxicos, crisis hipertensivas, alteración del metabolismo del hierro y anemia microcítica; aumento de la presión arterial; accidente cerebrovascular isquémico. Por lo tanto, el té verde se debe ingerir con precaución en pacientes que toman analgésicos, antilipemiantes, anticonvulsivos, antivirales, bloqueadores de los receptores β adrenérgicos, agentes metabolizados por el citocromo P450, agentes hepatotóxicos, agentes hormonales y sedantes²⁵⁶.

Tabla 20. Principales interacciones del té verde con otros grupos de fármacos

Fármacos que interactúan	Tipo de interacción	
	Sinergismo	Inhibición
Analgésicos	√	
Anticoagulantes y antiplaquetarios	√	
Antidislipídemicos	√	
Antivirales	√	
Agentes metabolizados por citocromo P450		√
Agentes hepatotóxicos	√	
Sedantes		√
Moduladores de la glicoproteína P		√
Anticonvulsivos	√	
Agonistas de los receptores adrenérgicos β	√	
Agentes hormonales		√

Fuente: Elaboración propia con base en referencia²⁵⁶.

Tian et al.²⁵⁷, a través de un enfoque bioquimiométrico y de extrapolación in vitro-in vivo, identificaron candidatos a inhibidores de UDP- glucuronosiltransferasas intestinales (UGT) en una fracción de té verde seleccionada, identificaron cinco catequinas como componentes principales potenciales a los efectos inhibidores de la UGT. Además, la aplicación de los inhibidores más potentes a un modelo estático mecánico sugirió que galato de epicatequina (ECG), junto con galato de epigalocatequina (EGCG), podrían precipitar una interacción clínica con el raloxifeno al aumentar el área bajo la curva

plasmática de este fármaco y potencialmente con otros sustratos de la UGT intestinal utilizados clínicamente (p. ej., ezetimiba y ácido micofenólico).

4.3.3 Toxicidad asociada a los componentes activos de *Ilex Paraguariensis*

Si bien se han mencionado una serie de efectos beneficiosos de la yerba mate, también hay informes que la relacionan con una posible toxicidad.

Dosis máxima

Lo recomendable es tomar como máximo 1 litro de mate al día (50g de yerba), sin embargo, la Yerba mate no es segura en grandes cantidades o durante largos períodos de tiempo, 1-2 litros diarios durante mucho tiempo aumenta el riesgo de algunos tipos de cáncer. Este riesgo es especialmente alto para las personas que fuman o beben alcohol. El consumo de más de 10 tazas al día también podría aumentar el riesgo de efectos secundarios graves relacionados con la cafeína. Se debe evitar consumir más de 300 mg de cafeína al día (alrededor de 6 tazas de yerba mate) durante el embarazo. Las altas dosis de cafeína se han relacionado con aborto espontáneo, parto prematuro y bajo peso al nacer⁶.

Toxicidad

En estudios realizados en países de alto consumo del mate, se ha asociado el consumo de esta bebida con una mayor incidencia de cáncer, principalmente de esófago, aunque también se menciona cáncer en la cavidad oral, faringe, laringe, pulmones, estómago, colon, recto, riñones y vejiga. Los estudios indican de un riesgo dependiente de la forma de consumo, ya que tradicionalmente se hacen infusiones repetidas, es decir se vierte agua sobre las mismas hojas varias veces, bebiendo las porciones resultantes de la bebida. Lo anterior por el riesgo de ingestión de hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) tóxicos, mientras que una taza ocasional de yerba mate hecha con una sola porción de hojas no proporciona más PAH que la dieta habitual⁶.

Los PAH pueden acumularse en la yerba mate como resultado de la contaminación del suelo y la atmósfera, así como de la liberación durante el tostado de la materia prima a temperaturas muy altas. Numerosos estudios han mostrado diferencias significativas en el

contenido total de PAH, que van desde 194 ng/g hasta 9001 ng/g de hojas secas de yerba mate⁶.

Además, el α -benzopireno es el principal carcinógeno y oscila entre 0 y 603 ng/g de materia seca. La variación de su concentración en las infusiones se atribuye a diferencias en el contenido de PAH en la materia prima seca y en los procedimientos utilizados para preparar las infusiones. Las infusiones de yerba mate caliente pueden provocar daños térmicos en la mucosa esofágica o aceleración de reacciones metabólicas, incluyendo la formación de sustancias cancerígenas, lo que aumenta el riesgo de cáncer de esófago⁶.

Oranuba et al.²⁵⁸, encontraron en un estudio que las fracciones de α -benzopireno eran de 25 ng/g y hasta 600 ng/g. Los PAH cancerígenos suelen ser hidrofóbicos y es posible que no se transfieran fácilmente a las infusiones. Analizaron las tasas de transferencia, estas variaron del 1 al 50%, según los métodos empleados de preparación. Es usual un consumo diario de 20 g de mate, con 800 ng de α -benzopireno, en 1 L de agua. La Organización Mundial de la Salud estableció un máximo de 700 ng/L para niveles seguros de α -benzopireno.

Lopes et al.²⁵⁹, cuantificaron las concentraciones urinarias de metabolitos de PAH en 244 pacientes (hombres y mujeres, fumadores y no fumadores) con un amplio rango de consumo diario habitual de mate. Notaron que concentraciones urinarias de metabolitos de PAH se asociaron significativamente con la cantidad autoinformada de ingesta reciente de mate, y beber mate aumentó las concentraciones urinarias de algunos metabolitos de PAH, tanto como fumar cigarrillos. Se evidencia que beber mate es una fuente de exposición a HAP potencialmente cancerígenos.

También los metales presentes en las preparaciones medicinales a base de hierbas como contaminantes pueden ser cancerígenos, mutagénicos, teratogénicos, disruptores endocrinos y pueden alterar las funciones cognitivo-conductuales promotoras del estrés oxidativo, que promueven cambios celulares induciendo a diversas enfermedades crónicas como el cáncer, aunque con efectos dependientes del tipo de metal y tiempo de exposición²⁶⁰.

Mediante espectrometría de emisión óptica de plasma acoplado inductivamente (ICP-OES), se ha cuantificado aluminio, bario, cadmio, cobalto, cromo, cobre, hierro, litio,

manganeso, molibdeno, níquel, plomo, vanadio y zinc. Los metales detectados con mayor frecuencia fueron manganeso (15,3-329,60 mg/kg), aluminio (11,76-342,4 mg/kg) y hierro (11,14-73,01 mg/kg)²⁶⁰.

El Mercurio (Hg) es un elemento tóxico y causa múltiples efectos secundarios en el cuerpo humano, tales como insuficiencia respiratoria, daño renal, trastornos neurológicos. A nivel celular, el Hg causa alteración del metabolismo y muerte celular. En un estudio, se evaluó la concentración de mercurio con un espectrómetro de absorción atómica, en muestras de té (*Camellia sinensis*) y yerba mate. Se analizaron 86 muestras que incluían: negro, verde, blanco, Puerh y Yerba mate. El estudio mostró que el contenido de Hg en cada muestra de té promedió 2,47 µg/kg. La concentración de Hg era variable entre las muestras²⁶¹.

Yerba mate obtuvo la mayor concentración (6,87 µg/kg), seguido del té verde, Pu-erh y blanco, y el té negro con una menor cantidad. En muestras de hojas de té, la concentración de Hg fue (2,54 µg/kg), y en bolsas de té (1,16 µg/kg), lo que indica que también varía según la presentación. Las concentraciones en este estudio no superaron el máximo valor tolerable para los compuestos residuales de Hg en tés, el cual es de 0,02 mg/kg según las normativas nacionales y europeas²⁶¹.

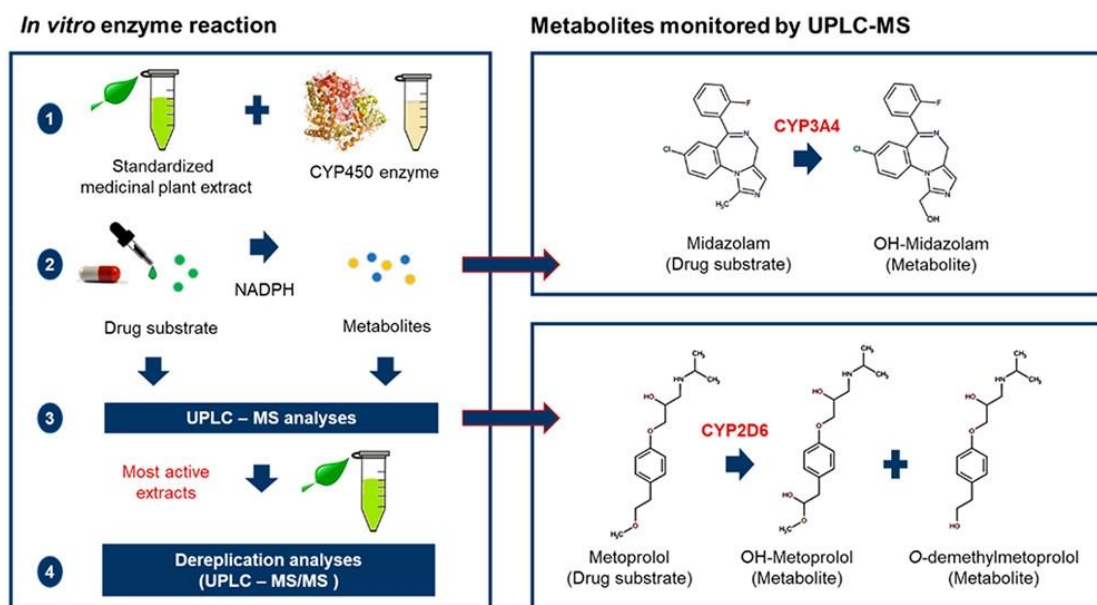
4.3.3.1 Interacciones de *Ilex paraguariensis* con fármacos

Varios estudios informan una modulación significativa de las enzimas CYP por fármacos, sus metabolitos y productos naturales. Los metabolitos secundarios, como los polifenoles y los alcaloides se describen como inhibidores de la enzima CYP. Sin embargo, debido a la enorme biodiversidad de plantas, estos procesos no han sido tan estudiados. En un estudio in vitro se analizaron extractos estandarizados de varias plantas incluyendo *Ilex Paraguariensis* para estudiar su potencial de producir interacciones hierba-fármaco mediadas por las enzimas. Midazolam y Metoprolol, que son sustratos de CYP3A4 y CYP2D6, respectivamente, se utilizaron para evaluar las posibles interacciones empleando enzimas recombinantes humanas²⁶².

El extracto de Yerba mate inhibió significativamente la producción del metabolito OH-midazolam y por lo tanto la actividad de CYP3A4. El extracto mostró un valor IC50 relativamente bajo en comparación con las otras muestras analizadas. Por lo tanto, las

interacciones hierba-fármaco con esta planta pueden causar efectos importantes en la biodisponibilidad de los fármacos metabolizados por CYP3A4 debido al consumo crónico y considerable de esta bebida. No se observó la inhibición de la actividad de CYP2D6 por parte de *I. paraguariensis*. Se requieren más estudios con estos metabolitos aislados para determinar sus perfiles de inhibición de CYP2D6²⁶².

Figura 49. Metabolismo mediado por enzimas CYP3A4 y CYP2D6.



Fuente: Imagen tomada de referencia ²⁶²

Tabla 21. Algunas interacciones de Yerba mate con otros fármacos inducidas por su contenido de cafeína

Fármaco	Efecto
Efedrina	Sobreestimulación, problemas cardíacos
Adenosina	Antagonismo (la cafeína bloquea los efectos de la adenosina)
Antibióticos (Quinolonas)	Pueden disminuir la rapidez con la que el cuerpo metaboliza la cafeína.
Anticonvulsivos (Fenitoína, carbamazepina)	Yerba mate puede disminuir los efectos de los anticonvulsivos
Cimetidina	Puede disminuir la rapidez con la que el cuerpo metaboliza la cafeína.
Clozapina	Puede disminuir la rapidez con la que el cuerpo metaboliza la

	clozapina
Estrógenos	Puede disminuir la rapidez con la que el cuerpo metaboliza la cafeína.
Flutamida	Puede disminuir la rapidez con la que el cuerpo metaboliza la flutamida.
Benzodiazepinas	Yerba mate puede reducir los efectos de las benzodiazepinas
Drogas estimulantes	Yerba mate puede potenciar su efecto con resultados como aumento de presión arterial y frecuencia cardiaca.
Verapamilo	Puede disminuir la rapidez con la que el cuerpo metaboliza la cafeína.
Teofilina	Efecto sinérgico

Fuente: Elaboración propia en base a referencia²⁶³.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMEDACIONES

5.1 Conclusiones

Primer objetivo: Caracterizar químicamente los componentes activos de *Garcinia cambogia*, *Camellia sinensis* (té verde) e *Ilex paraguariensis* (yerba mate) relacionados con el control de sobrepeso y obesidad.

Garcinia cambogia

- *Garcinia cambogia* tiene dentro de sus componentes componentes activos esencialmente ácido hidroxycítrico (HCA) hasta en un 20-30 % del peso seco de la fruta, este oscila entre un 50-60 % en los suplementos y es el principal responsable de las propiedades reductoras de peso que se le atribuyen.
- Además, contiene benzofenonas como las gutiferonas I, N, J, K y M; xantonas dentro de las cuales están las oxigutiferonas I, K, K2 y M; aminoácidos presentes, actúan sinérgicamente en la actividad biológica que muestra *Garcinia cambogia*.

Camellia sinensis

- Dentro de los componentes químicos de *Camellia sinensis* destacan los flavanoles presentes en el té en un 25–35% del peso seco de la planta. Galato de epigallocatequina (EGCG) es el principal representante y responsable de los principales efectos. También los glucósidos de flavonol y ácidos fenólicos se incluyen dentro de los polifenoles del té.
- Los efectos antiobesidad también están atribuidos a los efectos sinérgicos de otros componentes como alcaloides, polisacáridos y saponinas entre otros.

Ilex paraguariensis

- Su caracterización química se basa en la presencia de ácidos fenólicos (principalmente ácido clorogénico) y flavonoides, en conjunto con la cafeína, los cuales están asociados a los principales efectos antioxidantes y anti-obesidad.
- La gran superfamilia de los polifenoles los cuales estructuralmente incluyen anillos de benceno unidos a uno o más grupos hidroxilo están presentes en las tres plantas y se asocian con la capacidad antioxidante y anti-obesidad de estas.

Segundo objetivo: Describir la actividad biológica de los componentes activos identificados en relación con el control de peso

Garcinia cambogia

- Ha demostrado efectos en la supresión de factores de transcripción adipogénicos como CEBPB y PPAR γ , inhibiendo la degradación autofágica y la diferenciación de adipocitos.
- Tiene un papel en la normalización del hígado graso no alcohólico, relacionado con la obesidad, ejerce una acción antioxidante a través de la activación de la vía NRF2-ARE.
- Disminuyó el peso del WAT visceral y el tamaño de los adipocitos, asociados a la baja en actividad de la FASN y un aumento en la actividad de la CPT1, así como la oxidación de ácidos grasos.
- Posible inhibición la ATP citrato liasa, con la consecuente reducción de acetyl-CoA y malonil-CoA, limitando su disponibilidad para la síntesis de grasas y colesterol.

Camellia sinensis

- Se evidenció acción de los polifenoles en la inhibición de enzimas digestivas como α - glucosidasa, α -amilasa y lipasa pancreática, mostrando un IC 50 de 0.5 mg/ml para esta última.
- Diversos estudios sugieren gran capacidad de protección contra el daño oxidativo al regular diferentes tipos de actividades de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, glutatión S-transferasa y glutatión peroxidasa, para disminuir el deterioro estructural causado por el daño oxidativo en las mitocondrias.
- Posee actividad en la vía MAPK, mejorando así la capacidad del sistema de defensa antioxidante de la célula con importantes efectos reguladores sobre el crecimiento celular, la diferenciación y la respuesta al estrés.
- Se ha demostrado que la suplementación con té verde reduce marcadores inflamatorios como (TNF- α , IL-6, IL-1 β y MCP-1), además disminuye la señalización del factor nuclear κ B y la actividad de enzimas lipogénicas hepáticas (enzima málica y HMGCR).

- Efecto en la activación de vías como la AMPK y PKA, modificando de este modo enzimas y factores de transcripción implicados en procesos de lipólisis, adipogénesis, lipogénesis como C/EBP α y PPAR γ .
- Mejora en la disbiosis microbiana dando como resultado una microbiota intestinal mejorada, restaurando parámetros bioquímicos y composiciones claves en la flora además de la proporción de los niveles de ácidos biliares.
- Epigallocatequina galato tiene efectos importantes contra la inflamación inducida por la obesidad al actuar como un agonista natural del receptor de laminina de 67kDa, suprimiendo la expresión de TLR4 en tejido adiposo a través de la regulación positiva de la proteína de ubiquitina E3.
- Capacidad de inhibición de enzimas COMT y la PDE, con la consecuente estimulación de receptores β -adrenérgicos, promoviendo de esta forma la lipólisis, el aumento del gasto energético y la oxidación de grasas.

Ilex Paraguariensis

- Demostró aumento significativo de los niveles séricos de la enzima antioxidante PON-1 (9,7%) y una disminución en los niveles de leptina (0,64%).
- Puede aumentar la expresión del ARNm de los genes termogénicos UCP1, CIDEA, PGC1 α y PPAR α y disminución de la expresión del ARNm de la sintasa de ácidos grasos en el tejido adiposo blanco.
- Capacidad de aumentar el gasto de energía y mejorar la biogénesis mitocondrial a través de la Vía AMPK/SIRT1/PGC1 α , lo que conduce a un aumento en la capacidad respiratoria de reserva y la disipación de energía.
- Yerba mate modula la adipogénesis al regular los niveles de expresión génica de factores de transcripción preadipogénicos, como Ppar- γ y C/ebp- α , in vivo e in vitro.
- Posee actividad sobre la vía de señalización de 3-quinasa (PI3K)-AKT in vivo, disminuyendo significativamente el peso corporal, los niveles de glucosa en sangre y la resistencia a la insulina.
- En el hígado, se descubrió que la Yerba mate reduce la translocación nuclear de NF- κ B, reduciendo la expresión de factores inflamatorios como de Il-6, Nos2 y Tnf- α .

Tercer objetivo: Establecer la toxicidad asociada a los componentes activos identificados

En este apartado se destaca que los posibles efectos tóxicos de estas plantas según el presente análisis de literatura están mediados principalmente por factores genéticos y factores propios del procesamiento de estas plantas y en poca medida por la acción directa de los componentes activos identificados.

Garcinia cambogia

- La variabilidad genética interindividual puede influir en la toxicidad al conducir a una susceptibilidad diferente a la acción del suplemento. Esto se evidencia ya que los efectos tóxicos solo se han descritos en un número reducido de personas en comparación a la cantidad de personas que usan los distintos suplementos.
- La insuficiencia hepática aguda por la ingestión de suplementos a base de *Garcinia cambogia* parece infrecuente en comparación con su uso generalizado. Se ha observado un patrón de daño hepatocelular y colestásico en la mayoría de los informes de casos.
- Algunos informes han reportado casos de manía y síndrome serotoninérgico tras la ingesta. Los síntomas más comunes incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, ictericia, fatiga y mialgias generalizadas.
- La dosis máxima recomendada de *Garcinia cambogia* es de 3000 mg por día, además es recomendable su consumo durante 12 semanas y descansar al menos 1 o 2 semanas antes de volver a tomarlo.

Camellia sinensis

- La estrecha asociación de daño hepático por té verde con el alelo HLA B*35:01 sugiere una etiología inmunológica. Además, la falta de una clara dependencia de la dosis y la recurrencia de la lesión con la reexposición, son factores que proporcionan evidencia de una lesión idiosincrásica y no toxicidad directa de las catequinas.
- Los componentes farmacológicamente activos del té verde también tienen el potencial para interactuar de distintas formas con fármacos y generar peligro para la salud de los pacientes ocasionado un aumento del riesgo de efectos tóxicos.

- En un estudio se demostró inhibición de la enzima citoprotectora NQO1 por parte de EGCG, esta enzima se ha asociado a polimorfismos, por lo que estos hallazgos podrían explicar la hepatotoxicidad idiosincrásica causada por el consumo de té verde y sus componentes.
- *Camellia sinensis* puede contener *Colletotrichum gloeosporioides*, el patógeno endófito principal, en este sentido el té debe cumplir con las especificaciones para determinación de recuento microbiano. Así mismo el nivel de contaminación por metales pesados en los productos a base de hierbas debe ser el mínimo establecido.
- ECG y EGCG podrían precipitar una interacción clínica con fármacos como raloxifeno al aumentar el área bajo la curva plasmática de este fármaco y potencialmente con otros sustratos de la UGT intestinal como Ezetimiba y Ácido micofenólico.
- A partir de datos toxicológicos y de seguridad humana, el nivel de ingesta seguro es de 338 mg de EGCG/día como una dosis sólida en bolo para adultos. Cuando se consume como bebida, es seguro en cantidades de 3-5 tazas por día.

Ilex paraguariensis

- El alto consumo del Mate se ha asociado con una mayor incidencia de cáncer, principalmente de esófago, aunque también se menciona cáncer en la cavidad oral y otros tipos de cáncer. Esto puede estar asociado a la ingestión de hidrocarburos aromáticos policíclicos tóxicos, siendo el α -benzopireno es el principal carcinógeno.
- Los metales pueden estar presentes por las condiciones de cultivo y procesamiento, tienen potencial cancerígeno, mutagénico, teratogénico y además son disruptores endocrinos que pueden alterar las funciones cognitivo-conductuales promotoras del estrés oxidativo. Los metales detectados con mayor frecuencia fueron manganeso, aluminio y hierro.
- El extracto de Yerba mate puede inhibir la actividad de la enzima CYP3A4 y por lo tanto interactuar con múltiples medicamentos como por ejemplo el midazolam. Además, su contenido de cafeína le confiere gran potencial para interactuar con múltiples fármacos pudiendo producir falla terapéutica o toxicidad.

- Se recomienda la ingesta máxima de un 1 litro de mate al día (50g de yerba), la Yerba mate no es segura en grandes cantidades o durante largos períodos de tiempo. Se debe evitar consumir más de 300 mg de cafeína al día (alrededor de 6 tazas de yerba mate)

5.2 Recomendaciones

- Se recomienda a los profesionales de la salud ser enfáticos al preguntar al paciente sobre el consumo de productos naturales solos o en combinación con otros fármacos, lo cual debe incluirse en la historia médica, pues con ello el profesional podrá evitar complicaciones para el paciente.
- Se recomienda actualización continua en cuanto a los riesgos e interacciones medicamentosas de las hierbas empleadas en medicina natural, así como de los mecanismos por los cuales ejercen sus efectos y de esta forma evitar fallas terapéuticas asociadas a las interacciones hierba fármaco.
- Futuras investigaciones podrían estar enfocadas en la parte de interacciones hierba-fármaco ya que sin duda los pacientes obesos muchas veces son polimedicados y si a esto le sumamos el uso de suplementos o productos naturales en definitiva están expuestos a problemas de medicación o falla terapéutica.
- Se recomienda a los farmacéuticos considerar a los pacientes obesos como candidatos prioritarios a programas de atención farmacéutica en los cuales su atención pueda ser más personalizada, tratando de colaborar con estos en todo el contexto multifactorial en el que está inmersa esta patología.
- Los profesionales deben ser autodidactas en el tema de la obesidad aprovechando el fácil acceso a fuentes confiables para conocer mecanismos de acción, composición y posibles efectos tóxicos de las distintas opciones de productos coadyuvantes en la pérdida de peso disponibles en el mercado.
- A partir de la presente investigación, se podría sintetizar la información más relevante con el objetivo de capacitar a estudiantes o bien profesionales acerca de la actividad biológica extensa que se ha evidenciado que tienen estas plantas.

- Según la información identificada en el presente estudio se podrían derivar investigaciones en el ámbito experimental como extracción e identificación de metabolitos activos de estas plantas, así como extender su estudio en diferentes campos por ejemplo su acción antibacteriana, antidiabética, entre otras.

CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referencias Bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). [Internet]. Washington, DC: La Organización; 2021 [consultado el 21 de septiembre de 2022]. Obesidad y sobrepeso; [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Gambero A, Ribeiro M. The Positive Effects of Yerba Maté (*Ilex paraguariensis*) in Obesity. *Nutrients* [Internet]. 2015[consultado el 21 de septiembre de 2022]; 7 (2): 730-750. Disponible en: doi:10.3390/nu7020730.
3. Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) [Internet]. San José, Costa Rica: EDNASS; 2020 [consultado el 22 de septiembre de 2022]. Informe de Resultados de la Evaluación de la Prestación de Servicios de Salud 2019 y monitoreo 2020; 44-47. Disponible en: <https://goo.su/JhzbO>
4. De Lorenzo A, Soldati L, Sarlo F, Calvani M, Di Lorenzo N, Di Renzo L. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 [consultado el 22 de septiembre de 2022]; 22 (2): 681-703. Disponible en: doi: 10.3748/wjg.v22.i2.681
5. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) [Internet]. Santiago, Chile: La Organización; 2017 [consultado el 22 de septiembre de 2022]. Actualidad agropecuaria de América Latina y el Caribe; [1 pantalla aprox.]. Disponible en: <https://goo.su/zOAHd>
6. Gawron A, Chanaj J, Cielecka J. Yerba Mate a Long but Current History. *Nutrients*[Internet]. 2021[consultado el 19 de septiembre de 2022]; 13 (11): 2-19. Disponible en: doi:10.3390/nu13113706
7. Venegas Cerdas C. Estudio de las características de los principios activos encontrados en los productos naturales comercializados para el tratamiento de la obesidad en las macrobióticas del distrito central del cantón de Desamparados [Tesis de Licenciatura en Farmacia]. San José: Universidad Internacional de las Américas; 2017.
8. Brenes Molina J. Estudio de utilización de productos naturales usados en el tratamiento de la obesidad y sobrepeso de personas adultas por parte de farmacéuticos y dependientes de macrobióticas, en diferentes distritos de la provincia de San José [Tesis

- de Licenciatura en Farmacia]. San José: Universidad Internacional de las Américas; 2015.
9. Bautista Bohorquez F. La Obesidad y sus Paradojas: Un problema de Peso Consecuencias del Tratamiento Farmacológico para la Obesidad. *Rev.Cs.Farm. y Bioq* [Internet]. 2013 [citado el 05 de octubre de 2022]; 1(1): 131-139. Disponible en:http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S231002652013000100015&script=sci_arttext
 10. Stuby J, Gravestock I, Wolfram E, Pichierri G, Steurer J, Burgstaller J. Appetite-Suppressing and Satiety-Increasing Bioactive Phytochemicals: A Systematic. *Nutrients* [Internet]. 2019 [citado el 22 de octubre de 2022]; 11(9):2-19. doi: 10.3390/nu11092238
 11. Organización Mundial de la Salud. Redciatox. [Internet]. 2023. Datos sobre intoxicaciones en Costa Rica [Consultado el 23 de octubre de 2023]. Disponible en <https://www.redciatox.org/datos-sobre-intoxicaciones>
 12. Fassina P, Scherer F, Terezinha V, Kasper I, Juliano Garavaglia J, Quevedo M, et al. The effect of *Garcinia Cambogia* as coadjuvant in the weight loss process. *Nutr Hosp* [Internet]. 2015 [citado el 31 de octubre de 2022]; 32(6): 2400-2408. DOI:10.3305/nh.2015.32.6.9587
 13. Galletos Zurita M. Las plantas medicinales: usos y efectos en el estado de salud de la población rural de Babahoyo [Tesis de Doctorado en Ciencias de la Salud]. Ecuador: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2015.
 14. Martínez D, Vargas I. Beneficios del consumo de yerba mate en el porcentaje de grasa corporal y perfil lipídico en mujeres chilenas adultas con sobrepeso [Tesis de Licenciatura en Nutrición y Dietética]. Santiago de Chile: Universidad Finis Terra; 2019.
 15. Samoggia A, Landuzzi P, Vicién C. Market Expansion of Caffeine-Containing Products: Italian and Argentinian Yerba Mate Consumer Behavior and Health Perception. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 [citado el 05 de octubre del 2022];18(15): 2-27. Disponible en: doi:10.3390/ijerph18158117
 16. Andersen T, Fogh J. Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients. *J Hum Nutr Diet.* [Internet]. 2001

- [Citado el 25 de octubre de 2022]; 14(3):243-50. Disponible en: doi: 10.1046/j.1365-277x.2001.00290.x.
17. Eisa G, Matsuda H, Nakamura S, Hamao M, Akiyama T, Tamura K, et al. Mate Tea (*Ilex paraguariensis*) Promotes Satiety and Body Weight Lowering in Mice: Involvement of Glucagon-Like Peptide-1, *Biol. Pharm. Bull.* [Internet] 2011[Citado el 25 de octubre de 2022]; 34(12): 1849-1855. Disponible en: doi.org/10.1248/bpb.34.1849
 18. Rye Y, Young H, Hoon J, In D, Young M, Sang P et al. Anti-obesity and anti-diabetic effects of Yerba Mate (*Ilex paraguariensis*) in C57BL/6J mice fed a high-fat diet. *Lab Anim Res.* 2012 [consultado el 05 de octubre de 2022]; 28(1):23-9. Disponible en: doi: 10.5625/lar.2012.28.1.23.
 19. Da Silva N, De Oliveira E, Santos A, Albuquerque L, Gaspar E, Lisboa P. Effects of *Ilex paraguariensis* (yerba mate) treatment on leptin resistance and inflammatory parameters in obese rats primed by early weaning. *Life Sci.* 2014 [consultado el 07 de octubre de 2022]; 115(1-2):29-35. Disponible en: doi: 10.1016/j.lfs.2014.09.003
 20. Kim S, Oh M, Kim M, Chae H, Chae S. Anti-obesity effects of Yerba Mate (*Ilex Paraguariensis*). *Complement Altern Med.* [Internet]. 2015 [citado el 05 de octubre de 2022]; 15:1-8. Disponible en: doi: 10.1186/s12906-015-0859-1
 21. Yimam M, Jiao P, Hong M, Brownell L, Lee Y, Hyun E et al. Appetite Suppression and Antiobesity Effect of a Botanical Composition Composed of *Morus alba*, Yerba mate, and *Magnolia officinalis*. *J Obes.* [Internet]. 2016. [citado el 05 de octubre de 2022]; 2016:1-11. Disponible en: doi: 10.1155/2016/4670818.
 22. Avena V, Messina D, Corte C, Mussi J, Saez A, Boarelli P. Asociación entre el consumo de yerba mate y el perfil lipídico en mujeres con sobrepeso. *Nutr Hos* [Internet]. 2019 [citado el 05 de octubre de 2022]; 36(6):1300–1306. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=fap&AN=142052643&lang=es&site=ehost-live>
 23. De Oliveira E, Lima N, Conceizao E, Peixoto N, Moura E, Lisboa P. Treatment with *Ilex paraguariensis* (yerba mate) aqueous solution prevents hepatic redox imbalance, elevated triglycerides, and microsteatosis in overweight adult rats that were

- precociously weaned. *Med Biol Res* [Internet]. 2018 [consultado el 05 de octubre de 2022]; 51(6): 1-10. Disponible en: doi: 10.1590/1414-431x20187342. SANGRÍA
24. Balsan G, Pellanda L, Sausen G, Galarraga T, Zaffari D, Pontin B, et al. Effect of yerba mate and green tea on paraoxonase and leptin levels in patients affected by overweight or obesity and dyslipidemia: a randomized clinical trial. *Nutr J* [Internet]. 2019 [consultado el 25 de octubre de 2022]; 18(1):2-10. Disponible en: doi: 10.1186/s12937-018-0426-y
 25. Sripradha R, Magadi S. Efficacy of garcinia cambogia on body weight, inflammation and glucose tolerance in high fat fed male wistar rats. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2015[consultado el 05 de diciembre de 2022]; 9(2): BF01-BF04. Disponible en: doi: 10.7860/JCDR/2015/12045.5577
 26. Huang L, Liu C, Wang L, Huang C, Hsu C Effects of green tea extract on overweight and obese women with high levels of low density-lipoprotein-cholesterol (LDL-C). *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2018[consultado el 05 de diciembre de 2022]; 18(1): 294. Disponible en: doi:10.1186/s12906-018-2355-x
 27. Vázquez L, López P, López A, Navarro M, Espinoza A, Guzmán M. Efectos del té verde y su contenido de galato de epigallocatequina (EGCG) sobre el peso corporal y la masa grasa en humanos. Una revisión sistemática. *Nutrir hospital* [Internet] 2017 [citado el 20 de diciembre de 2022]; 34(3): 731-737. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.20960/nh.753>
 28. Alvarado Aguilar H. Análisis de la eficacia y seguridad del uso de la l-carnitina, garcinia cambogia y la combinación de ambos como tratamiento de la obesidad [Tesis de Licenciatura en Farmacia]. San José: Universidad Internacional de las Américas; 2018.
 29. Álvarez J, Zamora G, José M. Chaverri J, Méndez M, Arias M. Evaluación de la autenticidad del té verde de diferentes marcas comerciales que se expende en San José, Costa Rica. *RECyT* [Internet]. 2017 [consultado el 20 de diciembre de 2022]; 23(2015): 31-35. Disponible en: <https://n9.cl/0nxmg>
 30. Benavides Angulo J. Intervenciones no farmacológicas exitosas para el manejo de la obesidad en adolescentes de 10 a 19 años, en América durante el periodo 2010 al 2020.

- revisión bibliográfica. [Tesis para optar por el grado y título de especialista en Medicina Familiar y Comunitaria]. San José: Universidad Rodrigo Facio; 2018.
31. Murillo Portilla D. Elaboración de una propuesta de protocolo para la prescripción de medicamentos anorexígenos, basada en encuestas a médicos generales en el área de Alajuela en los meses de junio y julio del 2006 [Tesis de Licenciatura en Farmacia]. San José: Universidad Internacional de las Américas; 2006.
 32. Organización Mundial de la Salud. [Internet]. Ginebra: La organización; 2016 [consultado el 07 de enero de 2023]. Informe de la comisión para acabar con la obesidad infantil; 1-50. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206450>
 33. Ministerio de Salud. [Internet]. San José, Costa Rica: El ministerio; 2017 [consultado el 07 de enero de 2023]. Plan para el abordaje integral del sobrepeso y obesidad en la niñez y adolescencia; 7-81. Disponible en: <https://n9.cl/xkfnv>
 34. Caravaca I. Vigilancia Alimentaria Nutricional [Internet]. Costa Rica; 2022 [Consultado el 06 de enero de 2023]. Prevalencias obesidad en Costa Rica; [2 pantallas aproximadas]. Disponible en: <https://n9.cl/mue02>
 35. Ministerio de Salud. [Internet]. San José, Costa Rica: El ministerio; 2019 [consultado el 07 de enero de 2023]. Estrategia Nacional de Abordaje Integral de las Enfermedades No Transmisibles y Obesidad 2022-2030; 7-81. Disponible en: <https://n9.cl/6pkoe>
 36. García A, Creus E. La obesidad como factor de riesgo, sus determinantes y tratamiento. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2016 [consultado el 9 de enero de 2023]; 32(3):1-13 Disponible en: <https://n9.cl/kf5w6>
 37. Cob E, Cohen S, Cob A. Obesidad y cáncer. Med leg Costa Rica [Internet] 2018 [consultado el 09 de enero de 2023]; 35(2): 45-53. Disponible en: <https://n9.cl/lqxj5>
 38. Vásquez F, Vanegas J. Suplementos dietéticos para reducir de peso: dilemas médicos y éticos. Rev. méd. Chile [Internet]. 2014 [citado el 13 de enero de 2023]; 142(8): 1069-1075. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872014000800016>.
 39. Organización Mundial de la Salud. [Internet]. Ginebra; 2013 [Consultado el 10 de enero de 2023]. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional; 3-75. Disponible en: <https://n9.cl/cyj0nv>

40. Tres J. Interacción entre fármacos y plantas medicinales. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2006 [citado el 02 de febrero de 2023]; 29(2): 233-252. Disponible en: <https://n9.cl/vgvoc>
41. Hernandez Rivera P. Ingesta de productos naturales o macrobióticos: una llamada de atención a la salud pública. *Enfermería Actual de Costa Rica* [Internet]. 2017[consultado el 08 de febrero de 2023]; (33): 61-72. <http://dx.doi.org/10.15517/revenf.v0i33.28381>
42. De las Heras B. Productos naturales: de la medicina tradicional a cabezas de serie para el desarrollo de nuevos fármacos del siglo xxi. *an. real acad. farm* [Internet] 2021 [consultado el 12 de enero de 2023]; 87(1): 97-104. Disponible en: https://analesranf.com/articulo/8701_05/
43. Administración de Alimentos y Medicamentos [Internet]. EE.UU: La administración; [consultado el 15 de enero de 2023]. La FDA lanza una nueva iniciativa de educación sobre los suplementos dietéticos [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://n9.cl/p75nz>
44. Administración de Alimentos y Medicamentos [Internet]. EE.UU: La administración; [consultado el 18 de enero de 2023]. Introducción básica a los suplementos dietéticos [3 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://n9.cl/11uaq>.
45. Madrigal R, Villegas L, Badilla B. Consideraciones jurídico-sanitarias en orden al funcionamiento de las macrobióticas en Costa Rica. *Rev Cien Jur* [Internet]. 2022 [consultado el 21 de enero de 2023]; 159(1): 1-14. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/juridicas/article/view/52384>
46. Solano F, Galindo J, García-Borrón J, Martínez J, Peñafiel R. *Bioquímica y biología celular para las ciencias de la salud* [Internet]. 3a ed. España: McGraw-Hill; 2005 [consultado el 20 de enero de 2023]. Disponible en: <https://acortar.link/1U71s0>
47. Nelson D, Cox M. *Lehninger Principios de Bioquímica*. 3a ed. Barcelona: Ediciones Omega; 2000.
48. Cascales Angosto M. CORE [Internet]. United Kingdom: CORE, 2021 [consultado el 20 de enero de 2023]. Lipogénesis “de novo” y termogénesis; 28. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/230316362.pdf>

49. Rodwell V, Bender D, Botham K, Kennelly P, Weil P. Harper Bioquímica Ilustrada. [Internet] 30a ed. México D.F: McGraw-Hill, 2016 [consultado el 20 de enero de 2023]. Disponible en: <https://acortar.link/hN7bUO>.
50. Sánchez Salazar B. Vías de señalización que participan en la regulación de la lipólisis en adipocitos. REB 2006 [Internet]. 2006 [consultado el 21 de enero de 2023]; 25(3): 80-84. Disponible en: <https://acortar.link/Pkxmx9>.
51. Zussa, D. Metabolismo de las grasas, diferentes modos de programación del ejercicio y sus efectos en la composición corporal. [Tesis de Licenciatura en Educación]. Argentina Universidad Nacional de La Plata, 2017.
52. Blüher M, Mantzoros C. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. Metabolism [Internet]. 2015 [consultado el 21 de enero de 2023]; 64(1): 131-145. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25497344/>
53. Barquissau V, Beuzelin D, Pisani D, Beranger G, Mairal A, Montagner A, et al. White-to-brite conversion in human adipocytes promotes metabolic reprogramming toward fatty acid-anabolic and catabolic pathways. Mol Metab. [Internet]. 2016 [consultado el 21 de enero de 2023]; 5(5):352-365. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2016.03.00>.
54. Sidossis L, Porter C, Saraf M, Børsheim E, Radhakrishnan R, Chao T, et al. Browning of subcutaneous white adipose tissue in humans after severe adrenergic stress. Cell Metab. [Internet]. 2015 [consultado el 21 de enero de 2023]; 22(2):219-227. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2015.06.022>.
55. Cinti S. Pink adipocytes. Trends Endocrinol Metab. [Internet]. 2018 [consultado el 21 de enero de 2023]; 29(9):651-666. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2018.05.007>.
56. Charriere G, Cousin B, Arnaud E, André M, Bacou F, Penicaud L, et al. Preadipocyte conversion to macrophage evidence of plasticity. J Biol Chem. [Internet]. 2003 [consultado el 21 de enero de 2023]; 278(11):9850-9855. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M210811200>.

57. Ortiz P, Ortiz R. El tejido adiposo beige: Nuevas avenidas en el manejo de la obesidad. *Rev. Latinoam. de Hipertens.* [Internet]. 2022 [consultado el 21 de enero de 2023];17(2): 198-211. Disponible en: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6785299>
58. Jedrychowski M, Wrann C, Paulo J, Gerber K, Szpyt J, Robinson M, et al. Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell Metab.* [Internet]. 2015 [consultado el 21 de enero de 2023]; 22(4):734-740. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.001>
59. Vilahur G, Ben-Aicha S, Badimon L. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis. *Cardiovascular Res.* [Internet]. 2017[consultado el 21 de enero de 2023]; 113(9):1046-1054. Disponible en: <http://doi.org/10.1093/cvr/cvx086>
60. Pachón-Peña G, Serena C, Ejerque M, Petriz J, Durán X, Oliva-Olivera W, et al. Obesity determines the immunophenotypic profile and functional characteristics of human mesenchymal stem cells from adipose tissue. *Stem Cells Transl Med.* [Internet]. 2016 consultado el 21 de enero de 2023];5(4):464-475. Disponible en: <http://doi.org/10.5966/sctm.2015-0161>.
61. Rangel-Moreno J, Moyron-Quiroz JE, Carragher DM, Kusser K, Hartson L, Moquin A, et al. Omental milky spots develop in the absence of lymphoid tissue-inducer cells and support B and T cell responses to peritoneal antigens. *Immunity* [Internet]. 2009 [consultado el 21 de enero de 2023];30(5):731-743. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.03.014>.
62. Wolf G. Glucocorticoids in adipocytes stimulate visceral obesity. *Nutr Rev.* [Internet]. 2002 [consultado el 21 de enero de 2023]; 60(5 Pt 1):148-151. Disponible en: <http://doi.org/10.1301/00296640260093823>.
63. Fedorenko A, Lishko P, Kirichok Y. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria. *Cell.* [Internet].2012 [consultado el 21 de enero de 2023]; 151(2):400-413. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.cell.2012.09.010>.
64. Berbée J, Boon M, Khedoe P, Bartelt A, Schlein C, Worthmann A, et al. Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development. *Nat Commun* [Internet]. 2015 [consultado el 21 de enero de 2023]; 6:6356. Disponible en: <http://doi.org/10.1038/ncomms7356>.

65. Ryu V, Garretson J, Liu Y, Vaughan C, Bartness T. Brown adipose tissue has sympathetic-sensory feedback circuits. *J Neurosci*. [Internet]. 2015 [consultado el 21 de enero de 2023]; 35(5):2181-2190. Disponible en: <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3306-14.2015>
66. Svensson K, Long J, Jedrychowski M, Cohen P, Lo J, Serag S, et al. A secreted Slit2 fragment regulates adipose tissue thermogenesis and metabolic function. *Cell Metab* [Internet]. 2016 [consultado el 21 de enero de 2023]; 23:454-466. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.01.008>.
67. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am Physiol Endocrinol Metab*. [Internet]. 2007 [consultado el 21 de enero de 2023]; 293: E444-E-452. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00691.2006>
68. Min S, Kady J, Nam M, Rojas-Rodríguez R, Berkenwald A, Kim J, et al. Human “brite/beige” adipocytes develop from capillary networks, and their implantation improves metabolic homeostasis in mice. *Nat Med* [Internet] 2016 [consultado el 21 de enero de 2023];22(3):312-318. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4031>
69. Lee MW, Odegaard J, Mukundau L, Qiu Y, Molofsky AB, Nussbaum JC, et al. Activated type 2 innate lymphoid cells regulate beige fat biogenesis. *Cell*. [Internet] 2015 [consultado el 21 de enero de 2023]; 160(0):74-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.12.011>
70. Romero Candau J. Abordaje del Paciente con Sobrepeso desde la Oficina de la Farmacia. *Rev Trast. de la Cond Alimen* [Internet]. 2018 [consultado el 21 de enero de 2023]; 7 (1), 733-750. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es>
71. Pasca A, Montero J. El corazón del obeso [Internet]. 1a ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Inter-Médica; 2014 [consultado el 21 de enero de 2023]. Disponible en: <http://up-rid2.up.ac.pa:8080/xmlui/handle/123456789/1417>.
72. Larry J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. [Internet] 20a ed Mexico D.F: McGraw Hill Medical; 2018 Disponible en: <https://n9.cl/kmxos>.
73. Chiquete E, Tolosa P. Conceptos tradicionales y emergentes sobre el balance energético. *Rev Endocrinol Nutr*. [Internet] 2013 [consultado el 21 de enero de 2023];

- 21(2):59-68. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2013/er132b.pdf>.
74. Basain J, Valdés A, Pérez M, Marrero R, Martínez A, Mesa M. Influencia en el balance energético de los factores que regulan el control del apetito y la saciedad a corto plazo. *Rev Cubana Pediatr.* [Internet]. 2017 [consultado el 22 de enero de 2023]; 89(2): 187-202. Disponible en: <https://n9.cl/d5ibia>.
75. Hall J. Guyton y Hall Tratado de Fisiología Médica. 13a ed. España: Elsevier; 2016.
76. Chen Z, Travers S, Travers J. Activation of NPY receptors suppresses excitatory synaptic transmission in a taste-feeding network in the lower brain stem. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* [Internet]. 2012 [consultado el 22 de enero de 2023]; 302(12): 1401-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00536.2011>.
77. Zhaohui Z, Jingzhu Z, Guipeng D, Xuesong W, Yuanming Z, Yinping W et al. Role of neuropeptide Y in regulating hypothalamus-pituitary-gonad axis in the rats treated with electro-acupuncture. *Neuropeptides.* [Internet]. 2012 [consultado el 22 de enero de 2023]; 46(3): 133-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.npep.2012.03.002>
78. Pritchard L, Armstrong D, Davies N, Oliver R, Schmitz C. Agouti-related protein (83-132) is a competitive antagonist at the human melanocortin-4 receptor: no evidence for differential interactions with pro-opiomelanocortin-derived ligands. *J Endocrinol.* [Internet]. 2004 [consultado el 22 de enero de 2023]; 180: 183-91. Disponible en: <https://n9.cl/kml10>.
79. Szekely M, Petervari E, Balasko M. Thermoregulation, energy balance, regulatory peptides: recent developments. *Front Biosci Schol Ed* [Internet]. 2010 [consultado el 22 de enero de 2023]; 2: 1009-46. Disponible en: <https://n9.cl/pjiu9>.
80. González E, Schmidt J. Regulación de la ingesta alimentaria y del balance energético: factores y mecanismos implicados. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2012 [consultado el 22 de enero de 2023]; 27(6): 1850-1859. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2012.27.6.6099>.
81. Reaux-Le Goazigo A, Bodineau L, De Mota N, Jeandel L, Chartrel N, Knauf C, Raad C, Valet P, Llorens-Cortes C. Apelin and the proopiomelanocortin system: a new regulatory pathway of hypothalamic alpha-MSH release. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* [Internet]. 2011 [consultado el 22 de enero de 2023]; 301(5): 955-66.

- Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00090.2011>.
82. Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. [Internet]. 2008 [consultado el 22 de enero de 2023]; 2008; 18(2): 158-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2007.06.004>.
 83. Yada T, Kohno D, Maejima Y, Sedbazar U, Arai T, Toriya M, Maekawa F, Kurita H, Niijima A, Yakabi K. Neurohormones, rikkunshito and hypothalamic neurons interactively control appetite and anorexia. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2012 [consultado el 22 de enero de 2023]; 18 (31): 4854-4864. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/138161212803216898>.
 84. Acosta M, Gasca E, Ramos F, García R, Solís F, Evaristo G, et al. Factores, causas y perspectivas de la obesidad infantil en México. *Medicas UIS* [Internet]. 2013 [consultado el 27 de enero de 2023]; 26(1):59-68. Disponible en: <https://n9.cl/pe611>
 85. Ochoa C. El intestino delgado, las incretinas y el metabolismo glucídico en la diabetes mellitus. *Rev Cubana Aliment Nutr* [Internet]. 2012 [consultado el 27 de enero de 2023]; 22 (2): 301-13. Disponible en: <https://n9.cl/60b38>.
 86. Pocai A. Unraveling oxyntomodulin, GLP1's enigmatic brother. *J Endocrinol* [Internet]. 2012 [consultado el 27 de enero de 2023]; 215(3):335-46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23019069/>.
 87. Bak M, Albrechtsen N, Pedersen J, Hartmann B, Christensen M, Vilsbøll T, et al. Specificity and sensitivity of commercially available assays for glucagon and oxyntomodulin measurement in humans. *Eur J Endocrinol*. [Internet]. 2014 [consultado el 27 de enero de 2023]; 170(4): 529-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24412928/>.
 88. Calzada R, Altamirano N, Ruiz M. Reguladores neuroendocrinos y gastrointestinales del apetito y la saciedad. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2008 [consultado el 27 de enero de 2023]; 65: 468-487. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v65n6/v65n6a7.pdf>
 89. Wang Z, Scherer P. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol* [Internet]. 2016 [consultado el 27 de enero de 2023]; 8(2): 93-100. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26993047/>.

90. Naylor C, Petri WA Jr. Leptin Regulation of Immune Responses. *Trends Mol Med. Biol* [Internet]. 2016 [consultado el 27 de enero de 2023]; 22(2): 88-98. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776093/>.
91. Martos G, Kopchick J, Argente J. Adipokines in healthy and obese children. *Anales de Pediatría* [Internet]. 2013 [consultado el 27 de enero de 2023]; 78(3): 189.e1-189.e15189.e1-189.e15. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.10.008>.
92. Izaola O, de Luis Román D, Sajoux I, Domingo J, Vidal M. Inflamación y obesidad (lipoinflamación). *Nutr Hosp* [Internet]. 2015 [consultado el 27 de enero de 2023]; 31(6): 2352-2358. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.31.6.8829>
93. Asterholm I, Tao C, Morley T, Wang Q, Delgado F, Wang Z, et al. Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling. *Cell Metab* [Internet]. 2014 [consultado el 27 de enero de 2023]; 20(1): 103-118. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2014.05.005>.
94. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev* [Internet] 2013 [consultado el 27 de enero de 2023]; 93(1): 1-21. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1152/physrev.00017.2012>.
95. Buechler C, Krautbauer S, Eisinger K. Adipose tissue fibrosis. *World J Diabetes* [Internet] 2015 [consultado el 27 de enero de 2023]; 6 (4): 548-553. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4239/wjd.v6.i4.548>.
96. Laforest S, Labrecque J, Michaud A, Cianflone K, Tchernof A. Adipocyte size as a determinant of metabolic disease and adipose tissue dysfunction. *Crit Rev Clin Lab Sci*. [Internet]. 2015 [consultado el 27 de enero de 2023]; 52(6): 301-13. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/10408363.2015.1041582>.
97. Tchernof A, Després J. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. [Internet]. 2013 [consultado el 27 de enero de 2023]; 93(1): 359-404. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2011>.
98. Stefan N, Kantartzis K, Haring H-U. Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocr Rev* [Internet]. 2008 [consultado el 27 de enero de 2023]; 29(7): 939-960. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/er.2008-0009>.

99. Palmer B, Clegg D. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol*. [Internet]. 2015 [consultado el 27 de enero de 2023]; 15(0): 113-119. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.11.029>.
100. Martínez E, Sánchez M, El Hafidi M. Participación de la mitocondria en el desarrollo de estrés oxidativo en la obesidad. *Bioquímica* [Internet]. 2005 [consultado el 27 de enero de 2023]; 30(3):82-89. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57630304>.
101. Carvajal Carvajal C Síndrome metabólico: definiciones, epidemiología, etiología, componentes y tratamiento. *Med. leg. Costa Rica*. [Internet]. 2017 [consultado el 27 de enero de 2023]; 34(1): 175-193. Disponible en: <https://n9.cl/nue28>.
102. Fernández M, Gil M, García C, Aranguéz I, Ruiz M, Somoza B. Mechanisms of perivascular adipose tissue dysfunction in obesity. *Int J Endocrinol*. [Internet]. 2013 [consultado el 27 de enero de 2023]; 2013: 402053. <https://doi.org/10.1155/2013/402053:402053>
103. López- F, Cortés M. Obesidad y corazón *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2011 [consultado el 27 de enero de 2023]; 64(2):140-149. Disponible en: <https://medes.com/publication/63845>.
104. Vargas González W. [Internet]. *Infomed. La Habana: Muñoz Pérez J*; 2021 [consultado el 27 de enero de 2023]; Obesidad la pandemia nacional; 18. Disponible en: <https://n9.cl/11fnx>.
105. Kim D, Hou W, Wang F, Arcan C. Factors Affecting Obesity and Waist Circumference Among US Adults. *Prev Chronic Dis*. [Internet]. 2019 [consultado el 27 de enero de 2023]; 3;16: E02. Disponible en: <https://doi.org/10.5888/pcd16.180220>.
106. Else T, Hammer G. *Fisiopatología de la enfermedad*, [Internet]. 8a ed. México D.F: McGraw Hill; 2015 [consultado el 27 de enero de 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/xv4o6>
107. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD) París: OECD Publishing; 2019 [consultado el 27 de enero de 2023]. Disponible en: <http://doi.org/10.1787/4dd50c09-en>.

108. Malo M, Castillo N, Pajita D La obesidad en el mundo. *An. Fac. med.* [Internet]. 2017 [consultado el 27 de enero de 2023]; 78(2): 173-178. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i2.13213>.
109. Youdim A. *MSD Manuals.* [Internet]. Rahway, NJ, USA: Merck & Co, Inc; 2022 [consultado el 28 de enero de 2023]. Obesity; [2 pantallas aprox]. Disponible en: <https://n9.cl/qc0ji>
110. Ceballos J, Pérez R, Flores J, Vargas J, Ortega G, Madriz R et al. Obesidad. Pandemia del siglo XXI. *Rev. sanid. mil.* [Internet]. 2018 [consultado el 28 de enero de 2023]; 72 (5-6): 332-338. Disponible en: <https://n9.cl/2cna1>
111. National Heart, Lung and blood Institute. [Internet]. USA: NHLBI; 2022 [consultado el 28 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/es/salud/sobrepeso-y-obesidad>.
112. Perea A, López G, Padrón M, Lara A, Santamaría C -Durand M. Evaluación, diagnóstico, tratamiento y oportunidades de prevención de la obesidad. *Acta pediatri. Méx* [Internet]. 2014 [consultado el 28 de enero de 2023]; 35 (4): 316-337. Disponible en: <https://n9.cl/pswb5>.
113. Manrique M, de la Maza M, Carrasco F, Moreno M, Albala C, García J et al. Diagnóstico, evaluación y tratamiento no farmacológico del paciente con sobrepeso u obesidad. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2009 [consultado el 28 de enero de 2023]; 137(7): 963-971. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872009000700016>.
114. Apovian C, Aronne L, Bessesen D, McDonnell M, Murad M, Pagotto U et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* [Internet]. 2015 [consultado el 28 de enero de 2023]; 100 (2): 342-362. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3415>.
115. Alonso N, González A. La obesidad. Clasificación. Causas que la provocan. Consecuencias para la salud. Medidas para combatirla. *Anatomiadigital.* [Internet]. 2019 [consultado el 28 de enero de 2023]; 2(3):18-33. Disponible en: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v2i3.1084>
116. García K, Ortega A Programa de intervención psicológica para el manejo de la obesidad infantil. *Rev Hum Med* [Internet]. 2022 [consultado el 28 de enero de 2023]; 22(3): 615-635. Disponible en: <https://n9.cl/4drpq>.

117. Khera R, Murad M, Chandar A, Dulai P, Wang Z, Prokop L, Loomba R, Camilleri M, Singh S. Association of Pharmacological Treatments for Obesity with Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. [Internet]. 2016 [consultado el 04 de febrero de 2023]; 315(22), 2424–2434. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.7602>.
118. Bray G, Frühbeck G, Ryan D, Wilding J. Management of obesity. *Lancet*. [Internet]. 2016 [consultado el 04 de febrero de 2023]; 7;387(10031):1947-56. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00271-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00271-3).
119. Wilding J, Batterham R, Calanna S, Davies M, Van Gaal L, Lingvay I et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. [Internet]. 2021 [consultado el 04 de febrero de 2023]; 18;384(11):989-1002. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>.
120. Rubino D, Greenway F, Khalid U, O'Neil P, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. [Internet]. 2022 [consultado el 04 de febrero de 2023]; 11;327(2):138-150. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619>.
121. Davies M, Færch L, Jeppesen O, Pakseresht A, Pedersen S, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. [Internet]. 2021 [consultado el 04 de febrero de 2023]; 13;397(10278):971-984. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00213-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0). E
122. Marso S, Bain S, Consoli A, Eliaschewitz F, Jódar E, Leiter L et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. [Internet] 2016 [consultado el 04 de febrero de 2023]; 10;375(19):1834-1844. Disponible en: <https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1607141>.
123. Kanoski S, Hayes M, Skibicka K. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. [Internet] 2016 [consultado el 04 de febrero de 2023]; 15;310(10):885-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00520.2015>.

124. Davies M, Bergenstal R, Bode B, Kushner R, Lewin A, Skjøth T et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients with Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. [Internet] 2015 [consultado el 04 de febrero de 2023]; 314(7):687-99. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.9676>.
125. Funch D, Mortimer K, Ziyadeh N, Seeger J, Li L et al. Liraglutide use and evaluation of pancreatic outcomes in a US commercially insured population. *Diabetes Obes Metab*. [Internet] 2019 [consultado el 04 de febrero de 2023]; 21(8):1837-1848. <https://doi.org/10.1111/dom.13739>.
126. Tchang B, Aras M, Kumar. Tratamiento farmacológico del sobrepeso y la obesidad en adultos. En: Feingold K, Anawalt B, Blackman M, et al., editores. *Endotexto* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. [consultado el 04 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279038/>
127. Caterson I, Wittert G Orlistat reduces blood pressure in obese patients independently of clinical context, especially in patients with baseline hypertension *Medwave* [Internet]. 2007 [consultado el 04 de febrero de 2023]; 22(6): e5721. Disponible en: <http://doi.org/10.5867/medwave.2007.04.883>.
128. Weir M, Beyea M, Gomes T, Juurlink D, Mamdani M, Blake P et al. Orlistat and acute kidney injury: an analysis of 953 patients. *Arch Intern Med*. [Internet]. 2011 [consultado el 04 de febrero de 2023]; 171(7):703-4. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.103>.
129. Valdelamar L, Rodríguez M, Bermúdez V, Leal Elliuz, Bermúdez Fernando, Cabrera Mayela et al. Tratamiento farmacológico de la obesidad: presente, pasado y futuro. *AVFT* [Internet]. 2007 [consultado el 04 de febrero de 2023]; 26(1): 10-20. Disponible en: <https://n9.cl/awwqk>
130. Álvarez V. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Rev. méd. Clín. Las Condes* [Internet]. 2012 [consultado el 04 de febrero de 2023]; 23 (2) 173-179. Disponible en: <https://n9.cl/eqhwb>.
131. Jones B, Bloom S. The New Era of Drug Therapy for Obesity: The Evidence and the Expectations. *Drugs*. [Internet]. 2015 [consultado el 04 de febrero de 2023]; 75, 935–945 Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0410-1>.

132. Espinosa Pire N. Tratamiento de la obesidad con productos naturales. *Enferm. Investig.* [Internet]. 2016 [consultado el 04 de febrero de 2023]; 1(4): 164-168. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6194280>.
133. Alonso J. *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. 2a ed. Buenos Aires: CORPUS; 2020.
134. Avello M, Cisternas I. Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile. *Rev. méd. Chile.* [Internet]. 2010 Oct [consultado el 04 de febrero de 2023]; 138 (10): 1288-1293. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872010001100014>.
135. Guerrero Sánchez A. *Plantas medicinales medicinales coadyuvantes en el tratamiento de sobrepeso y obesidad*. [Tesis de licenciatura en Biología]. México: Universidad Autónoma de México; 2012.
136. Essen Herb [Internet]. Costa Rica: Ayurveda Centroamericana S.A; 2022 [consultado el 04 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.essenherb.com/garcinia.html>.
137. Salinero C, Vela P, De Ron A, Sainz M. Camelia. *Digital.csic* [Internet]. 2015 [consultado el 04 de febrero de 2023]; 15:463-480. Disponible en: <https://digital.csic.es/bitstream/10261/166982/1/Camelia.pdf>.
138. Bellaizac J, Chito D, Rada M. Suplementos dietéticos comerciales para el control de sobrepeso: fuentes naturales de fácil acceso, mecanismos de acción y efectos adversos. *Rev Esp Nutr Hum Diet.* [Internet]. 2022 [consultado el 04 de febrero de 2023]; 26(1):e1352 Disponible en: <http://doi.org/10.14306/renhyd.26.s1.1352>
139. Hernandez Olivera P. *Estructuración geográfica de la variabilidad genética de Ilex paraguariensis St. Hil. en el Uruguay* [Tesis de Maestría en Ciencias Agrarias]. Uruguay: Universidad de la República; [Internet]; 2019. [consultado el 04 de febrero de 2023]; Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12008/29300>.
140. Azuero Azuero A. Significatividad del marco metodológico en el desarrollo de proyectos de Investigación. *Revista Arbitrada Interdisciplinaria KOINONIA* [Internet]. 2019 [consultado el 09 de marzo de 2023] 4 (8): 110-123. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7062667>
141. Parreño Urquiza A. *Metodología de Investigación en Salud*. 1ª ed. Riobamba, Ecuador: Aval ESPOCH; 2016.

142. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 6a ed. México: McGraw-Hill; 2014.
143. Sandelowski M, Voils C, Barroso J. Defining and Designing Mixed Research Synthesis Studies. Res Sch [Internet]. 2006 [Consultado el 06 de abril de 2022]; 13(1): 29-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2809982/>
144. Heyvaert M, Hannes K, Onghena P. Using Mixed Methods Research Synthesis for Literature Reviews. California SAGE Publications [Internet]. 2017 [Consultado el 08 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4135/9781506333243>
145. Garro Umaña J. Protocolo para la modalidad de tesis de revisión de literatura. Universidad Internacional de las Américas. 2021.
146. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 6a ed. México: McGraw-Hill; 2014.
147. Ministerio de Salud de Costa Rica. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.64:11 Productos Farmacéuticos Productos Naturales Medicinales para Uso Humano, Requisitos de Registro Sanitario [Internet]. 2022 [consultado el 11 de marzo de 2023] 327(2):138-150. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/>.
148. Hernández T, Ana M, García A, Serrano R, Ávila G, Dávila P, et al. Fitoquímica y actividades biológicas de plantas de importancia en la medicina tradicional del valle de tehuacán-cuicatlán [Internet]. 2025 [consultado el 11 de marzo de 2023]; 18(2):116-121. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.recqb.2015.09.003>.
149. Universidad Nacional de Costa Rica. Manual de Plaguicidas de Centroamérica [Internet]. 2023 [consultado el 11 de marzo de 2023]; Disponible en: <http://www.plaguicidasdecentroamerica.una.ac.cr/index.php/toxicidad-salud-humana>
150. Spontoni B, Figueiredo L, Kato W, de Oliveira F, Bogo D, de Kássia K. Medicinal Potential of Garcinia Species and Their Compounds. Molecules [Internet]. 2020 [consultado el 18 de febrero de 2023]; 25 (19): 4513. Disponible en: doi: 10.3390/molecules25194513
151. Andueza N, Giner R, Portillo M. Risks Associated with the Use of Garcinia as a Nutritional Complement to Lose Weight. Nutrients. [Internet]. 2021 [consultado el 17 de febrero de 2023]; 13 (2): 2-19. Disponible en: doi: 10.3390/nu13020450

152. Semwal R, Semwal D, Vermaak I, Viljoen A. A comprehensive scientific overview of *Garcinia cambogia*. *Fitoterapia* [Internet]. 2015 [consultado el 18 de febrero de 2023]; 102 (2015): 134-148. Disponible en: doi: 10.1016/j.fitote.2015.02.012.
153. PubChem, Chemical database [Internet]. 2004 Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004. PubChem; [citado el 17 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
154. Chuah L, Ho W, Beh B, Yeap S. Updates on Antiobesity Effect of *Garcinia* Origin (-)-HCA. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2015 [consultado el 19 de febrero de 2023]. 2013 (2013): 751658. Disponible en doi: 10.1155/2013/751658.
155. Baky M, Fahmy H, Farag M. Recent Advances in *Garcinia cambogia* Nutraceuticals in Relation to Its Hydroxy Citric Acid Level. A Comprehensive Review of Its Bioactive Production, Formulation, and Analysis with Future Perspectives. *ACS Omega* [Internet]. 2022 [consultado el 19 de febrero de 2023]; 7(30): 25948-25957. Disponible en doi: 10.1021/acsomega.2c02838.
156. Mena A, Bellaizac A, Rada M, Chito D, Ruiz-Matute A, Sanz M. Quality Evaluation of Dietary Supplements for Weight Loss Based on *Garcinia cambogia*. *Nutrients* [Internet]. 2022 [consultado el 19 de febrero de 2023]; 14(15): 3077. Disponible en doi: 10.3390/nu14153077.
157. Seethapathy G, Tadesse M, Urumarudappa S, V Gunaga S, Vasudeva R, Malterud K, et al. Authentication of *Garcinia* fruits and food supplements using DNA barcoding and NMR spectroscopy. *Sci Rep* [Internet]. 2018 [consultado el 19 de febrero de 2023];8(1):10561. Disponible en doi: 10.1038/s41598-018-28635-z
158. Da sulva N, Franco J, Peixoto N, Maia L, Kaezer A, Felzenszwalb I, et al. *Ilex paraguariensis* (yerba mate) improves endocrine and metabolic disorders in obese rats primed by early weaning. *Eur J Nutr* [Internet]. 2013 [Consultado el];53(1):73-82. Disponible en doi: 10.1007/s00394-013-0500-3.
159. Gan RY, Zhang D, Wang M, Corke H. Health Benefits of Bioactive Compounds from the Genus *Ilex*, a Source of Traditional Caffeinated Beverages. *Nutrients* [Internet]. 2018 [consultado el 24 de febrero de 2023]; 10(11):1682. Disponible en doi: 10.3390/nu10111682.

160. Mateos R, Baeza G, Sarriá B, Bravo L. Improved LC-MSn characterization of hydroxycinnamic acid derivatives and flavonols in different commercial mate (*Ilex paraguariensis*) brands. Quantification of polyphenols, methylxanthines, and antioxidant activity. *Food Chem* [Internet]. 2018 [consultado el 24 de febrero de 2023]; 241:232-241. Disponible en doi: 10.1016/j.foodchem.2017.08.085.
161. Mesquita M, Santos E, Kassuya CA, Salvador MJ. Chimarrão, terere and mate-tea in legitimate technology modes of preparation and consume: A comparative study of chemical composition, antioxidant, anti-inflammatory and anti-anxiety properties of the mostly consumed beverages of *Ilex paraguariensis* St. Hil. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2021 [consultado el 25 de febrero de 2023]; 279:114401. Disponible en doi: 10.1016/j.jep.2021.114401.
162. Peres R, Tonin F, Tavares M, Rodriguez D. HPLC-DAD-ESI/MS Identification and quantification of phenolic compounds in *Ilex paraguariensis* beverages and on-line evaluation of individual antioxidant activity. *Molecules* [Internet]. 2013 [consultado el 25 de febrero de 2023];18(4):3859-71. Disponible en doi: 10.3390/molecules18043859.
163. Lutomski P, Goździewska M, Florek-Łuszczki M. Health properties of Yerba Mate. *Ann Agric Environ Med* [Internet]. 2020 [consultado el 26 de febrero de 2023];27(2):310-313. Disponible en doi: 10.26444/aaem/119994.
164. Brimson J, Prasanth M, Kumaree K, Thitilertdech P, Malar D, Tencomnao T, Prasansuklab A. Tea Plant (*Camellia sinensis*): A Current Update on Use in Diabetes, Obesity, and cardiovascular disease. *Nutrients* [Internet]. [consultado el 26 de febrero de 2023]; 15(1):37. Disponible en: doi: 10.3390/nu15010037.
165. Singhal K, Raj N, Gupta K, Singh S. Probable benefits of green tea with genetic implications. *J Oral Maxillofac Pathol* [Internet]. 2017 [consultado el 26 de febrero de 2023];21(1):107-114. Disponible en doi: 10.4103/0973-029X.203758.
166. Samanta S. Potential Bioactive Components and Health Promotional Benefits of Tea (*Camellia sinensis*). *J Am Nutr Assoc* [Internet]. 2020 [consultado el 26 de febrero de 2023];41(1):65-93. Disponible en doi: 10.1080/07315724.2020.1827082.
167. Park J, Bae J, Im S, Song DK. Green tea and type 2 diabetes. *Integr Med Res* [Internet]. 2014 [consultado el 26 de febrero de 2023];3(1):4-10. Disponible en doi: 10.1016/j.imr.2013.12.002.

168. Yang C, Wang H, Sheridan Z. Studies on prevention of obesity, metabolic syndrome, diabetes, cardiovascular diseases, and cancer by tea. *J Food Drug Anal* [Internet]. 2018 [consultado el 26 de febrero de 2023];26(1):1-13. Disponible en doi: 10.1016/j.jfda.2017.10.010.
169. Yang C, Chen G, Wu Q. Recent scientific studies of a traditional chinese medicine, tea, on prevention of chronic diseases. *J Tradit Complement Med* [Internet]. 2014 [consultado el 26 de febrero de 2023];4(1):17-23. Disponible en doi: 10.4103/2225-4110.
170. Zhao T, Li C, Wang S, Song X. Green Tea (*Camellia sinensis*): A Review of Its Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology. *Molecules* [Internet]. 2022 [consultado el 26 de febrero de 2023];27(12):3909. Disponible en doi: 10.3390/molecules27123909.
171. Tang G, Meng X, Gan R, Zhao C, Liu Q, Feng Y, et al. Health Functions and Related Molecular Mechanisms of Tea Components: An Update Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 [consultado el 26 de febrero de 2023];20(24):1-38. Disponible en doi: 10.3390/ijms20246196..
172. Schuster J, Mitchell E. More than just caffeine: psychopharmacology of methylxanthine interactions with plant-derived phytochemicals. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2018[consultado el 26 de febrero de 2023]; 89:263-274. Disponible el doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.09.005.
- 173.** Yao J, Liu H, Ma C, Pu L, Yang W, Lei Z. A Review on the Extraction, Bioactivity, and Application of Tea Polysaccharides. *Molecules* [Internet]. 2022 [consultado el 27 de febrero de 2023]; 27(15):4679. Disponible en: doi: 10.3390/molecules27154679.
174. Yu Y, Wu Y, Szabo A, Wu Z, Wang H, Li D, et al. Teasaponin Reduces Inflammation and Central Leptin Resistance in Diet-Induced Obese Male Mice, *Endocrinology* [Internet]. 2013 [consultado el 27 de febrero de 2023];154(9):3130–3140. Disponible en <https://doi.org/10.1210/en.2013-1218>
- 175.** Li M, Liu H, Wu D, Kanaan A, Geng F, Li H, et al. L-Theanine: A Unique Functional Amino Acid in Tea (*Camellia sinensis* L.) With Multiple Health Benefits and Food Applications. *Front Nutr* [Internet]. 2022 [consultado el 27 de febrero de 2023]; 9: -12. Disponible en doi: 10.3389/fnut.2022.853846

176. Chen D, Chen G, Sun Y, Zeng X, Ye H. Physiological genetics, chemical composition, health benefits and toxicology of tea (*Camellia sinensis* L.) flower: A review. *Food Res Int* [Internet]. 2020 [consultado el 27 de febrero de 2023]; 137:1-12. Disponible en doi: 10.1016/j.foodres.2020.109584.
177. Shetty P, Rai M, Ravindran A, Gopalakrishna H, Pai V, Kalal B. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Garcinia cambogia* extracts in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rat model. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2022 [Consultado el];15(9):380-387.
178. Han J, Jang K, Myung C. *Garcinia cambogia* attenuates adipogenesis by affecting CEBPB and SQSTM1/p62-mediated selective autophagic degradation of KLF3 through RPS6KA1 and STAT3 suppression. *Autophagy* [Internet]. 2021 [consultado el 27 de febrero de 2023];18(3):518-539. Disponible en doi: 10.1080/15548627.2021.1936356.
179. Han J, Park M, Myung C. *Garcinia cambogia* Ameliorates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Inhibiting Oxidative Stress-Mediated Steatosis and Apoptosis through NRF2-ARE Activation. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2021 [consultado el 27 de febrero de 2023];10(8):1226. Dipsonible en doi: 10.3390/antiox10081226.
180. Kim Y, Choi M, Park Y, Kim S, Lee M, Jung U. *Garcinia Cambogia* attenuates diet-induced adiposity but exacerbates hepatic collagen accumulation and inflammation. *World J Gastroenterol*[Internet]. 2013 [consultado el 27 de febrero de 2023];19(29):4689-701. Disponible doi: 10.3748/wjg.v19.i29.4689.
181. Tomar M, Rao R, Dorairaj P, Koshta A, Suresh S, Rafiq M, et al. A clinical and computational study on anti-obesity effects of hydroxycitric acid. *RSC Adv* [Internet]. 2019 [consultado el 27 de febrero de 2023];9(39):22288. Disponible en doi: 10.1039/c9ra90051a.
182. Chuah L, Ho W, Beh B, Yeap S. Updates on Antiobesity Effect of *Garcinia Origin* (-)-HCA. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2013 [consultado el 27 de febrero de 2023];2013:751658. Disponible en doi: 10.1155/2013/751658.
183. Haber S, Awwad O, Phillips A, Park A, Pham T. *Garcinia cambogia* for weight loss. *American journal of health-system pharmacy: AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* [Internet]. 2018 [consultado el 28 de febrero de 2023];75(2):17–22. Disponible en: <https://search-ebscobost->

com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=29317394&lang=es
&site=ehost-live&scope=site

184. Vasques C, Schneider R, Klein C, Falavigna A, Piazza I, Rossetto S. Hypolipemic effect of *Garcinia cambogia* in obese women. *Phytother Res* [Internet]. 2013 [consultado el 28 de febrero de 2023];28(6):887-91. Disponible en doi: 10.1002/ptr.5076.
185. Han J, Jang K, Park M, Myung C. *Garcinia cambogia* suppresses adipogenesis in 3T3-L1 cells by inhibiting p90RSK and Stat3 activation during mitotic clonal expansion. *J Cell Physiol* [Internet]. 2020 [consultado el 28 de febrero de 2023];236(3):1822-1839. Disponible en doi: 10.1002/jcp.29964.
186. Jamous R, Abu S, Akkawi R, Ali M. Antiobesity and Antioxidant Potentials of Selected Consultado el Palestinian Medicinal Plants. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2018 [consultado el 27 de febrero de 2023]; 2018:1-21. Disponible en doi: 10.1155/2018/8426752.
187. Wu X, He W, Yao L, Zhang H, Liu Z, Wang W, et al. Characterization of binding interactions of (-)-epigallocatechin-3-gallate from green tea and lipase. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2013 [consultado el 27 de febrero de 2023];61(37):8829-35. Disponible en doi: 10.1021/jf401779z.
188. Glisan S, Grove K, Yennawar N, Lambert J. Inhibition of pancreatic lipase by black tea theaflavins: Comparative enzymology and in silico modeling studies. *Food Chem*[Inter et]. 2017 [consultado el 27 de febrero de 2023]; 216:296-300. Disponible en doi: 10.1016/j.foodchem.2016.08.052.
189. Qunqin F, Yuan G, Xin Z, Yi S, Bing H, Li Z, et al. Effects of Oolong Tea Polyphenols, EGCG, and EGCG3"Me on Pancreatic α -Amylase Activity in Vitro *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [Internet]. 2014 [consultado el 28 de febrero de 2023]62 (39), 9507-9514. Disponible en doi: 10.1021/jf5032907
190. Choi J, Kim Y, Ryu R, Cho S, Kwon E, Choi M. Effect of Green Tea Extract on Systemic Metabolic Homeostasis in Diet-Induced Obese Mice Determined via RNA-Seq Transcriptome Profiles. *Nutrients* [Internet]. 2016 [consultado el 28 de febrero de 2023];8(10):1-10. Disponible en doi: 10.3390/nu8100640.

191. Yan Z, Zhong Y, Duan Y, Chen Q, Li F. Antioxidant mechanism of tea polyphenols and its impact on health benefits. *Anim Nutr* [Internet]. 2020 [consultado el 28 de febrero de 2023];6(2):115-123. Disponible en doi: 10.1016/j.aninu.2020.01.001.
192. Tang G, Zhao C, Xu X, Gan R, Cao S, Liu Q, et al. Phytochemical Composition and Antioxidant Capacity of 30 Chinese Teas. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2019 [consultado el 28 de febrero de 2023];8(6):1-10. Disponible en doi: 10.3390/antiox8060180.
193. Sánchez M, González E, Iglesias I, Lozano R, Gómez M. La actividad farmacológica de *Camellia sinensis* (L.) Kuntze sobre trastornos metabólicos y endocrinos: una revisión sistemática. *Biomoléculas* [Internet]. 2020[consultado el 28 de febrero de 2023]; 10 (4): 603. Disponible en doi: 10.3390/biom10040603.
194. Suzuki T, Pervin M, Goto S, Isemura M, Nakamura Y. Beneficial Effects of Tea and the Green Tea Catechin Epigallocatechin-3-gallate on Obesity. *Molecules*[internet]. 2016 [consultado el 28 de febrero de 2023];21(10):1305. Disponible en doi: 10.3390/molecules21101305.
195. Chen S, Osaki N, Shimotoyodome A. Green tea catechins enhance norepinephrine-induced lipolysis via a protein kinase A-dependent pathway in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2015 [consultado el 28 de febrero de 2023]461(1):1-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.03.158.
196. Yang X, Yin L, Li T, Chen Z Green tea extracts reduce adipogenesis by decreasing expression of transcription factors C/EBP α and PPAR γ . *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2014 [consultado el 28 de febrero de 2023]; 7 (12): 4906-14.
197. Javaid M, Latief N, Ijaz B, Ashfaq U. Epigallocatechin Gallate as an anti-obesity therapeutic compound: an in silico approach for structure-based drug designing. *Nat Prod Res* [Internet]. 2018 [consultado el 28 de febrero de 2023];32(17):2121-2125. Disponible en doi: 10.1080/14786419.2017.1365074.
198. Kumazoe M, Nakamura Y, Yamashita M, Suzuki T, Takamatsu K, Huang Y, et al. Green Tea Polyphenol Epigallocatechin-3-gallate Suppresses Toll-like Receptor 4 Expression via Up-regulation of E3 Ubiquitin-protein Ligase RNF216. *J Biol Chem*[Internet]. 2017 [consultado el 28 de febrero de 2023];292(10):4077-4088. Disponible en doi: 10.1074/jbc.M116.755959.

199. Kim H, Quon M, Kim J. New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate. *Redox Biol* [Internet]. 2014 [consultado el 28 de febrero de 2023]; 2:187-95. Disponible doi: 10.1016/j.redox.2013.12.022
200. Yu Y, Wu Y, Szabo A, Wu Z, Wang H, Li D, et al. Teasaponin reduces inflammation and central leptin resistance in diet-induced obese male mice. *Endocrinology* [Internet]. 2013 [consultado el 29 de febrero de 2023];154(9):3130-40. Disponible en doi: 10.1210/en.2013-1218.
201. Zhou J, Lin H, Xu P, Yao L, Xie Q, Mao L, Wang Y. Matcha green tea prevents obesity-induced hypothalamic inflammation via suppressing the JAK2/STAT3 signaling pathway. *Food Funct* [Internet]. 2020 [consultado el 28 de febrero de 2023];11(10):8987-8995. Disponible en doi: 10.1039/d0fo01500h.
202. Pérez S, Navajas B, López A, Hinojosa D, Pastoriza S, Rufián J. Green Tea and Its Relation to Human Gut Microbiome. *Molecules* [Internet]. 2021 [consultado el 28 de febrero de 2023];26(13):3907. Disponible en doi: 10.3390/molecules26133907.
203. Wang Y, Yu Y, Ding L, Xu P, Zhou J. Matcha green tea targets the gut-liver axis to alleviate obesity and metabolic disorders induced by a high-fat diet. *Front Nutr* [Internet]. 2022 [Consultado el 01 de marzo de 2023]; 9:931060. Disponible en doi: 10.3389/fnut.2022.931060.
204. Zhou J, Yu Y, Ding L, Xu P, Wang Y. Matcha Green Tea Alleviates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in High-Fat Diet-Induced Obese Mice by Regulating Lipid Metabolism and Inflammatory Responses. *Nutrients* [Internet]. 2021 [Consultado el 01 de marzo de 2023];13(6):1950. Disponible en doi: 10.3390/nu13061950.
205. Zhu M, Zhou F, Ouyang J, Wang Q, Li Y, Wu J, et al. Combined use of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and caffeine in low doses exhibits marked anti-obesity synergy through regulation of gut microbiota and bile acid metabolism. *Food Funct*[Internet]. 2021 [Consultado el 01 de marzo de 2023];12(9):4105-4116. Disponible en doi: 10.1039/d0fo01768j.
206. Hodgson A, Randell R, Jeukendrup A. The effect of green tea extract on fat oxidation at rest and during exercise: evidence of efficacy and proposed mechanisms. *Adv*

- Nutr[Internet]. 2013 [Consultado el 01 de marzo de 2023];4(2):129-40. Disponible en doi: 10.3945/an.112.003269
207. Türközü D, Tek N. A minireview of effects of green tea on energy expenditure. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2017 [Consultado el 01 de marzo de 2023];57(2):254-258. Disponible en doi: 10.1080/10408398.2014.986672.
208. Dostal M, Arikawa A, Espejo L, Bedell S, Kurzer M, Stendel N. Green tea extract and catechol-O-methyltransferase genotype modify the post-prandial serum insulin response in a randomised trial of overweight and obese post-menopausal women. *J Hum Nutr Diet* [Internet]. 2016 [Consultado el 01 de marzo de 2023];30(2):166-176. doi: 10.1111/jhn.12408.
209. Dostal A, Samavat H, Espejo L, Arikawa A, Stendell N, Kurzer M. Green Tea Extract and Catechol-O-Methyltransferase Genotype Modify Fasting Serum Insulin and Plasma Adiponectin Concentrations in a Randomized Controlled Trial of Overweight and Obese Postmenopausal Women. *J Nutr*[Internet]. 2015 [Consultado el 01 de marzo de 2023];146(1):38-45. Disponible en doi: 10.3945/jn.115.222414.
210. Fernandes R, Araújo V, Giglio B, Marini A, Mota J, Teixeira S, et al. Acute Epigallocatechin 3 Gallate (EGCG) Supplementation Delays Gastric Emptying in Healthy Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study. *Nutrients* [Internet]. 2018 [Consultado el 01 de marzo de 2023];10(8):1122. Disponible en doi: 10.3390/nu10081122.
211. Hodgson A, Randell R, Boon N, Garczarek U, Mela D, Jeukendrup A, et al. Metabolic response to green tea extract during rest and moderate-intensity exercise. *J Nutr Biochem*[Internet]. 2012 [Consultado el 01 de marzo de 2023];24(1):325-34. Disponible en doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.06.017.
212. Lorenz M, Paul F, Moobed M, Baumann G, Zimmermann B, Stangl K, et al. The activity of catechol-O-methyltransferase (COMT) is not impaired by high doses of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in vivo. *Eur J Pharmacol*[Internet]. 2014 [Consultado el 01 de marzo de 2023]; 740:645-51. Disponible en doi: 10.1016/j.ejphar.2014.06.014.
213. Li J, Chen Q, Zhai X, Wang D, Hou Y, Tang M. Green tea aqueous extract (GTAE) prevents high-fat diet-induced obesity by activating fat browning. *Food Sci*

- Nutr[Internet]. 2021 [Consultado el 01 de marzo de 2023];9(12):6548-6558. Disponible en doi: 10.1002/fsn3.2580.
214. Otton R, Petrovic N, Cannon B, Nedergaard J. On the Validity of Adipogenic Cell Lines as Model Systems for Browning Processes: In Authentic Brown, Brite/Beige, and White Preadipocytes, There is No Cell-Autonomous Thermogenic Recruitment by Green Tea Compounds. *Front Nutr* [Internet]. 2021[Consultado el 01 de marzo de 2023]; 8:715859. Disponible en doi: 10.3389/fnut.2021.715859.
 215. Hintzpeter J, Stapelfeld C, Loerz C, Martin H, Maser E. Green tea and one of its constituents, Epigallocatechine-3-gallate, are potent inhibitors of human 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *PLoS One* [Internet]. 2014 [Consultado el 01 de marzo de 2023]; 9(1): e84468. doi: 10.1371/journal.pone.0084468.
 216. Ghasemi E, Afzalpour M, Nayebifar S. Combined high-intensity interval training and green tea supplementation enhance metabolic and antioxidant status in response to acute exercise in overweight women. *J Physiol Sci* [Internet]. 2020 [Consultado el 01 de marzo de 2023]; 70(1):31. Disponible en doi: 10.1186/s12576-020-00756-z.
 217. Ghasemi E, Nayebifar S. Benefits of 10 weeks of high-intensity interval training and green tea supplementation on cardiovascular risk factors and VO₂max in overweight women. *J Res Med Sci* [Internet]. 2019 [Consultado el]; 24:79. Disponible en doi: 10.4103/jrms.JRMS_499_18.
 218. Basu A, Betts N, Mulugeta A, Tong C, Newman E, Lyons T. Green tea supplementation increases glutathione and plasma antioxidant capacity in adults with the metabolic syndrome. *Nutr Res* [Internet]. 2013 [Consultado el 01 de marzo de 2023];33(3):180-7. Disponible en doi: 10.1016/j.nutres.2012.12.010.
 219. Nonino C, Pinhanelli V, Noronha N, Quinhoneiro D, Pinhel M, De Oliveira BAP, et al. Green tea supplementation promotes leukocyte telomere length elongation in obese women. *Nutr Hosp* [Internet]. 2018 [Consultado el 01 de marzo de 2023];35(3):570-575. Disponible en doi: 10.20960/nh.1392.
 220. Islam B, Sharma C, Adem A, Aburawi E, Ojha S. Insight into the mechanism of polyphenols on the activity of HMGR by molecular docking. *Drug Des Devel Ther*[Internet]. 2015 [Consultado el 01 de marzo de 2023]; 9:4943-51. Disponible en doi: 10.2147/DDDT.S86705.

221. Chen Y, Zhou Y, Zeng L, Dong F, Tu Y, Yang Z. Occurrence of Functional Molecules in the Flowers of Tea (*Camellia sinensis*) Plants: Evidence for a Second Resource. *Molecules* [Internet]. 2018 [Consultado el 01 de marzo de 2023] 29;23(4):790. Disponible en doi: 10.3390/molecules23040790.
222. Chaves G, Brites N, Oviedo G, Gonzalez G, Italiano C, Blanes M, et al. Heavy drinkers of *Ilex paraguariensis* beverages show lower lipid profiles but higher body weight. *Phytother Res* [Internet]. 2018 [Consultado el 01 de marzo de 2023] ;32(6):1030-1038. Disponible en doi: 10.1002/ptr.6041.
223. De Meneses T, Jacob S, Yamada M, Borges M, Norde M, Pantaleão L, et al. Yerba Mate (*Ilex paraguariensis*) modulates NF-kappaB pathway and AKT expression in the liver of rats fed on a high-fat diet. *Int J Food Sci Nutr* [Internet]. 2014 [Consultado el 01 de marzo de 2023] ;65(8):967-76. Disponible en doi: 10.3109/09637486.2014.945153.
224. Yue Z, Fu H, Ma H, Li L, Feng Z, Yin Y, et al. Exploration of the main active components and pharmacological mechanism of Yerba Mate based on network pharmacology. *Endokrynol Pol* [Internet]. 2022 [Consultado el 01 de marzo de 2023];73(4):725-735. Disponible en doi: 10.5603/EP.a2022.0026.
225. Alkhatib A, Atcheson R. Yerba Maté (*Ilex paraguariensis*) Metabolic, Satiety, and Mood State Effects at Rest and during Prolonged Exercise. *Nutrients* [Internet]. 2017 [Consultado el 01 de marzo de 2023];9(8):882. Disponible el doi: 10.3390/nu9080882.
226. Borges M, Vinolo M, Nakajima K, De Castro I, Bastos DH, Borelli P, Fock RA, et al. The effect of mate tea (*Ilex paraguariensis*) on metabolic and inflammatory parameters in high-fat diet-fed Wistar rats. *Int J Food Sci Nutr* [Internet]. 2013 [Consultado el 01 de marzo de 2023];64(5):561-9. Disponible en doi: 10.3109/09637486.2012.759188.
227. Choi M, Park H, Kim S, Kim D, Jung U. Long-Term Dietary Supplementation with Yerba Mate Ameliorates Diet-Induced Obesity and Metabolic Disorders in Mice by Regulating Energy Expenditure and Lipid Metabolism. *J Med Food* [Internet]. 2017 [Consultado el 01 de marzo de 2023];20(12):1168-1175. Disponible en doi: 10.1089/jmf.2017.3995
228. Dos Santos T, Miranda J, Teixeira L, Aiastui A, Matheu A, Gambero A, et al. Yerba Mate Stimulates Mitochondrial Biogenesis and Thermogenesis in High-Fat-Diet-

- Induced Obese Mice. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2018 [Consultado el 02 de marzo de 2023];62(15):e1800142. Disponible en doi: 10.1002/mnfr.201800142.
229. Arçari D, Santos J, Gambero A, Ferraz L, Ribeiro M. Modulatory effects of yerba maté (*Ilex paraguariensis*) on the PI3K-AKT signaling pathway. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2013 [Consultado el 02 de marzo de 2023];57(10):1882-5. Disponible en doi: 10.1002/mnfr.201200834.
230. Farias I, Fratoni E, Theindl L, De Campos A, Dalmarco E, Reginatto FH. *In Vitro* Free Radical Scavenging Properties and Anti-Inflammatory Activity of *Ilex paraguariensis* (Maté) and the Ability of Its Major Chemical Markers to Inhibit the Production of Proinflammatory Mediators. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2021 [Consultado el 02 de marzo de 2023] 1; 2021:7688153. Disponible en doi: 10.1155/2021/7688153.
231. Conceição E, Kaezer A, Peixoto N, Felzenszwalb I, de Oliveira E, Moura E, et al. Effects of *Ilex paraguariensis* (yerba mate) on the hypothalamic signalling of insulin and leptin and liver dysfunction in adult rats overfed during lactation. *J Dev Orig Health Dis* [Internet]. 2017 [Consultado el 02 de marzo de 2023];8(1):123-132. Disponible en doi: 10.1017/S2040174416000519.
232. Lunsford K, Bodzin A, Reino D, Wang H, Busuttill R. Dangerous dietary supplements: *Garcinia cambogia*-associated hepatic failure requiring transplantation. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 [Consultado el 03 de marzo de 2023];22(45):10071-10076. Disponible en doi: 10.3748/wjg.v22.i45.10071.
233. Lima S, Franco J, Peixoto N, Maia L, Kaezer A, Felzenszwalb I, et al. *Ilex paraguariensis* (yerba mate) improves endocrine and metabolic disorders in obese rats primed by early weaning. *Eur J Nutr* [Internet]. 2014 [Consultado el 03 de marzo de 2023];53(1):73-82. Disponible en doi: 10.1007/s00394-013-0500-3.
234. Da Veiga D, Bringhenti R, Copes R, Tatsch E, Moresco RN, Comim FV, et al. Protective effect of yerba mate intake on the cardiovascular system: a post hoc analysis study in postmenopausal women. *Braz J Med Biol Res* [Internet]. 2018 [Consultado el 03 de marzo de 2023]; 51(6):e7253. Disponible en doi: 10.1590/1414-431x20187253.
235. Woo S, Davis W, Aggarwal S, Clinton J, Kiparizoska S, Lewis J. Herbal and dietary supplement induced liver injury: Highlights from the recent literature. *World J Hepatol*

- [Internet]. 2021 [Consultado el 03 de marzo de 2023];13(9):1019-1041. Disponible en doi: 10.4254/wjh.v13.i9.1019.
236. Clouatre D, Preuss H. Hydroxycitric acid does not promote inflammation or liver toxicity. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2013 [Consultado el 04 de marzo de 2023];19(44):8160-2. Disponible en doi: 10.3748/wjg.v19.i44.8160.
237. Yousaf M, Chaudhary F, Hodanazari S, Sittambalam C. Hepatotoxicity associated with *Garcinia cambogia*: A case report. *World J Hepatol*[Internet]. 2019 [Consultado el 04 de marzo de 2023]; 11(11):735-742. Disponible en doi: 10.4254/wjh.v11.i11.735
238. Melendez J, Snipelisky D, Matcha G, Stancampiano F. Acute hepatitis induced by pure *Garcinia cambogia*. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2015[Consultado el 04 de marzo de 2023]; 49(5):449-50. Disponible en doi: 10.1097/MCG.0000000000000303.
239. Corey R, Werner K, Singer A, Moss A, Smith M, Noelting J, et al. Acute liver failure associated with *Garcinia cambogia* use. *Ann Hepatol* [Internet]. 2016 [Consultado el 04 de marzo de 2023]; 15(1):123-6. Disponible en doi: 10.5604/16652681.1184287.
240. Kothadia J, Kaminski M, Samant H, Olivera M. Hepatotoxicity Associated with Use of the Weight Loss Supplement *Garcinia cambogia*: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports Hepatol* [Internet]. 2018 [Consultado el 04 de marzo de 2023]; 2018:6483605. Disponible en doi: 10.1155/2018/6483605.
241. Sharma A, Akagi E, Njie A, Goyal S, Arsene C, Krishnamoorthy G, et al Acute Hepatitis due to *Garcinia Cambogia* Extract, an Herbal Weight Loss Supplement. *Case Rep Gastrointest Med* [Internet]. 2018 [Consultado el 04 de marzo de 2023]; 2018:9606171. Disponible en doi: 10.1155/2018/9606171.
242. Iqbal U, Anwar H, Siddiqui H, Mehmood A. Acute Pancreatitis Secondary to Use of Appetite Suppressant: *Garcinia cambogia*. *Cureus* [Internet]. 2019 [Consultado el 05 de marzo de 2023]; 11(5):e4676. Disponible en doi: 10.7759/cureus.4676.
243. Hendrickson B, Shaikh N, Occhiogrosso M, Penzner J. Mania Induced by *Garcinia cambogia*: A Case Series. *Prim Care Companion CNS Disord* [Internet]. 2016 [Consultado el 05 de marzo de 2023];18(2):10.4088/PCC.15101890. Disponible en doi: 10.4088/PCC.15101890.

244. Lopez A, Kornegay J, Hendrickson RG. Serotonin toxicity associated with *Garcinia cambogia* over-the-counter supplement. *J Med Toxicol*[Internet]. 2014 [Consultado el 05 de marzo de 2023];10(4):399-401. Disponible en doi: 10.1007/s13181-014-0390-7
245. LiverTox: información clínica y de investigación sobre lesiones hepáticas inducidas por fármacos [Internet]. Bethesda (MD): Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales; 2013-. Té verde. [Consultado el 05 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://n9.cl/o8164>
246. Patel S, Beer S, Kearney L, Phillips G, Carter B. Green tea extract: a potential cause of acute liver failure. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2013 [Consultado el 05 de marzo de 2023]; 19(31):1-5. doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5174.
247. Hoofnagle J, Bonkovsky H, Phillips E, Li Y, Ahmad J, Barnhart H, Durazo F, et al. Drug-Induced Liver Injury Network. HLA-B*35:01 and Green Tea-Induced Liver Injury. *Hepatology* [Internet]. 2021 [Consultado el 06 de marzo de 2023]; 73(6):2484-2493. Disponible en doi: 10.1002/hep.31538.
248. Pandey P, Avula B, Khan I, Khan S, Navarro V, Doerksen R, et al. Potential Modulation of Human NAD[P]H-Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1) by EGCG and Its Metabolites-A Systematic Computational Study. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 2020 [Consultado el 05 de marzo de 2023]; 33(11):2749-2764. Disponible en doi: 10.1021/acs.chemrestox.9b00450.
249. Dostal A, Samavat H, Bedell S, Torkelson C, Wang R, Swenson K, Le C, et al. The safety of green tea extract supplementation in postmenopausal women at risk for breast cancer: results of the Minnesota Green Tea Trial. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2015 [Consultado el 05 de marzo de 2023]; 83:26-35. Disponible en doi: 10.1016/j.fct.2015.05.019.
250. Zheng E, Rossi S, Fontana R, Vuppalanchi R, Hoofnagle J, Khan I, et al. Risk of Liver Injury Associated with Green Tea Extract in SLIMQUICK(®) Weight Loss Products: Results from the DILIN Prospective Study. *Drug Saf* [Internet]. 2016 [Consultado el 06 de marzo de 2023];39(8):749-54. Disponible en doi: 10.1007/s40264-016-0428-7.
251. Cho T, Wang X, Yeung K, Cao Y, Utrecht J. Liver Injury Caused by Green Tea Extract in PD-1^{-/-} Mice: An Impaired Immune Tolerance Model for Idiosyncratic

- Drug-Induced Liver Injury. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 2021 [Consultado el 06 de marzo de 2023]; 34(3):849-856. Disponible en doi: 10.1021/acs.chemrestox.0c00485.
252. Oketch H, Roe A, Rider C, Bonkovsky H, Giancaspro G, Navarro V, et al. United States Pharmacopeia (USP) comprehensive review of the hepatotoxicity of green tea extracts. *Toxicol Rep* [Internet]. 2020 [Consultado el 06 de marzo de 2023]; 7:386-402. Disponible en doi: 10.1016/j.toxrep.2020.02.008.
253. Abualhasan M, Nidal J, Hawash M, Khayat R, Khatatbeh E, Ehmidan M, et al. Evaluation of Heavy Metal and Microbial Contamination in Green Tea and Herbal Tea Used for Weight Loss in the Palestinian Market. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2020 [Consultado el 06 de marzo de 2023]; 2020:7631562. Disponible en doi: 10.1155/2020/7631562.
254. Li J, Sun K, Ma Q, Chen J, Wang L, Yang D, et al. Colletotrichum gloeosporioides-Contaminated Tea Infusion Blocks Lipids Reduction and Induces Kidney Damage in Mice. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 [Consultado el 07 de marzo de 2023]; 8:2089. Disponible en doi: 10.3389/fmicb.2017.02089.
255. Li T, Sherker A, Fontana R, Rossi S, Vuppalanchi R, Seeff L, Stolz A, et al. United States Pharmacopeia (USP) comprehensive review of the hepatotoxicity of green tea extracts. *Toxicol Rep* [Internet]. 2020 Feb [Consultado el 07 de marzo de 2023]; 7:386-402. Disponible en doi: 10.1016/j.toxrep.2020.02.008.
256. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2013 [Consultado el 07 de marzo de 2023]; 75(3):603-18. Disponible en doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04350.x..
257. Tian D, Kellogg J, Okut N, Oberlies N, Cech N, Shen D, et al. Identification of Intestinal UDP-Glucuronosyltransferase Inhibitors in Green Tea (*Camellia sinensis*) Using a Biochemometric Approach: Application to Raloxifene as a Test Drug via In Vitro to In Vivo Extrapolation. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2018 [Consultado el 08 de marzo de 2023]; 46(5):552-560. Disponible en doi: 10.1124/dmd.117.079491.
258. Oranuba E, Deng H, Peng J, Dawsey S, Kamangar F. Polycyclic aromatic hydrocarbons as a potential source of carcinogenicity of mate. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* [Internet]. 2018 [Consultado el 08 de marzo de 2023]; 37(1):26-41. Disponible en doi: 10.1080/10590501.2019.1555323.

259. Lopes A, Metzdorf M, Metzdorf L, Sousa M, Kavalco C, Etemadi A, et al. Urinary Concentrations of Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Metabolites in Maté Drinkers in Rio Grande do Sul, Brazil. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2017 [Consultado el 09 de marzo de 2023];27(3):331-337. Disponible en doi: 10.1158/1055-9965.
260. Barrella M, Heringer O, Cardoso P, Pimentel E, Scherer R, Lenz D, et al. Metals Content in Herbal Supplements. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 2017 [Consultado el 10 de marzo de 2023];175(2):488-494. Disponible en doi: 10.1007/s12011-016-0776-2.
261. Brodziak B, Fischer A. Analysis of Mercury Content in Various Types of Tea (*Camellia sinensis*) and Yerba Mate (*Ilex paraguariensis*). *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 [Consultado el 10 de marzo de 2023];19(9):5491. Disponible en doi: 10.3390/ijerph19095491..
262. Feltrin C, Farias I, Sandjo L, Reginatto F, Simões C. Effects of Standardized Medicinal Plant Extracts on Drug Metabolism Mediated by CYP3A4 and CYP2D6 Enzymes. *Chem Res Toxicol*[Internet]. 2020 [Consultado el 13 de marzo de 2023];33(9):2408-2419. Disponible en doi: 10.1021/acs.chemrestox.0c00182.
263. MedlinePlus [Internet]. 2022. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina. Hierbas y suplementos, Yerba mate; [Consultado el 23 de marzo de 2023]; [2 pantallas aprox]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/heartattack.html>

Anexos

Artículos Utilizados		
Titulos de los artículos finales	Base de datos	Palabras claves utilizadas
The positive effects of yerba maté (<i>Ilex paraguariensis</i>) in obesity	Pubmed	<i>Ilex paraguariensis</i> and obesity
Health properties of Yerba Mate	Pubmed	<i>Ilex paraguariensis</i> and obesity
Effect of yerba mate and green tea on paraoxonase and leptin levels in patients affected by overweight or obesity and dyslipidemia: a randomized clinical trial	Pubmed	<i>Ilex paraguariensis</i> and obesity
Health Benefits of Bioactive Compounds from the Genus <i>Ilex</i> , a Source of Traditional Caffeinated Beverages	Pubmed	<i>Ilex paraguariensis</i> and obesity
Treatment with <i>Ilex paraguariensis</i> (yerba mate) aqueous solution prevents hepatic redox imbalance, elevated triglycerides, and microsteatosis in overweight adult rats that were precociously weaned	Pubmed	<i>Ilex paraguariensis</i> and obesity
Protective effect of yerba mate intake on the cardiovascular system: a post hoc analysis study in postmenopausal women	Pubmed	<i>Ilex paraguariensis</i> and obesity
Exploration of the main active components and pharmacological mechanism of Yerba Mate based on network pharmacology	Pubmed	<i>Ilex paraguariensis</i> and obesity
Anti-obesity effects of Yerba Mate (<i>Ilex Paraguariensis</i>): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial	Pubmed	<i>Ilex paraguariensis</i> and obesity
Heavy drinkers of <i>Ilex paraguariensis</i> beverages show lower lipid profiles but higher body weight	Pubmed	<i>Ilex paraguariensis</i> and obesity
Yerba Mate (<i>Ilex paraguariensis</i>) modulates NF-kappaB pathway and AKT expression in the liver of rats fed on a high-fat diet	Pubmed	<i>Ilex paraguariensis</i> and obesity
The effect of mate tea (<i>Ilex paraguariensis</i>) on metabolic and inflammatory parameters in high-fat diet-fed Wistar rats	Pubmed	<i>Ilex paraguariensis</i> and obesity
Long-Term Dietary Supplementation with Yerba Mate Ameliorates Diet-Induced Obesity and Metabolic Disorders in Mice by Regulating Energy Expenditure and Lipid Metabolismo	Pubmed	<i>Ilex paraguariensis</i> and obesity

Metals Content in Herbal Supplements	Pubmed	<i>Ilex paraguariensis</i> and obesity
Yerba Mate Stimulates Mitochondrial Biogenesis and Thermogenesis in High-Fat-Diet-Induced Obese Mice	Pubmed	<i>Ilex paraguariensis</i> and obesity
The in vitro and in vivo effects of yerba mate (<i>Ilex paraguariensis</i>) extract on adipogenesis	Pubmed	<i>Ilex paraguariensis</i> and obesity
Modulatory effects of yerba maté (<i>Ilex paraguariensis</i>) on the PI3K-AKT signaling pathway	Pubmed	<i>Ilex paraguariensis</i> and obesity
Yerba Maté (<i>Ilex paraguariensis</i>) Metabolic, Satiety, and Mood State Effects at Rest and during Prolonged Exercise	Pubmed	<i>Ilex paraguariensis</i> and obesity
Yerba Mate A Long but Current History	Pubmed	Yerba Mate and biological activity
Analysis of Mercury Content in Various Types of Tea (<i>Camellia sinensis</i>) and Yerba Mate (<i>Ilex paraguariensis</i>)	Pubmed	Yerba Mate and biological activity
In Vitro Free Radical Scavenging Properties and Anti-Inflammatory Activity of <i>Ilex paraguariensis</i> (Maté) and the Ability of Its Major Chemical Markers to Inhibit the Production of Proinflammatory Mediators	Pubmed	Yerba Mate and biological activity
Chimarrão, terere and mate-tea in legitimate technology modes of preparation and consume: A comparative study of chemical composition, antioxidant, anti-inflammatory and anti-anxiety properties of the mostly consumed beverages of <i>Ilex paraguariensis</i> St. Hil.	Pubmed	Yerba Mate and biological activity
HPLC-DAD-ESI/MS identification and quantification of phenolic compounds in <i>Ilex paraguariensis</i> beverages and on-line evaluation of individual antioxidant activity.	Pubmed	Yerba Mate and biological activity
Polycyclic aromatic hydrocarbons as a potential source of carcinogenicity of mate	Pubmed	Yerba Mate and biological activity
Urinary Concentrations of Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Metabolites in Maté Drinkers in Rio Grande do Sul, Brazil	Pubmed	Yerba Mate and biological activity
More than just caffeine: psychopharmacology of methylxanthine interactions with plant-derived phytochemicals	Pubmed	Yerba Mate and biological activity
Effects of <i>Ilex paraguariensis</i> (yerba mate) on the hypothalamic signalling of insulin and leptin and liver dysfunction in adult rats overfed during lactation	Pubmed	Yerba Mate and biological activity

Ilex paraguariensis (yerba mate) improves endocrine and metabolic disorders in obese rats primed by early weaning	Pubmed	Yerba Mate and biological activity
THE EFFECT OF GARCINIA CAMBOGIA AS COADJUVANT IN THE WEIGHT LOSS PROCESS	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
Garcinia cambogia attenuates adipogenesis by affecting CEBPB and SQSTM1/p62-mediated selective autophagic degradation of KLF3 through RPS6KA1 and STAT3 suppression	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
Hypoglycemic and hypolipidemic effects of <i>Garcinia cambogia</i> extracts in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rat model	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
<i>Garcinia cambogia</i> Ameliorates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Inhibiting Oxidative Stress-Mediated Steatosis and Apoptosis through NRF2-ARE Activation	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
Risks Associated with the Use of <i>Garcinia</i> as a Nutritional Complement to Lose Weight	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
<i>Garcinia Cambogia</i> attenuates diet-induced adiposity but exacerbates hepatic collagen accumulation and inflammation	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
Recent Advances in <i>Garcinia cambogia</i> Nutraceuticals in Relation to Its Hydroxy Citric Acid Level. A Comprehensive Review of Its Bioactive Production, Formulation, and Analysis with Future Perspectives	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
Efficacy of <i>garcinia cambogia</i> on body weight, inflammation and glucose tolerance in high fat fed male wistar rats	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
Authentication of <i>Garcinia</i> fruits and food supplements using DNA barcoding and NMR spectroscopy	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
Quality Evaluation of Dietary Supplements for Weight Loss Based on <i>Garcinia cambogia</i>	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
A clinical and computational study on anti-obesity effects of hydroxycitric acid	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
Hepatotoxicity associated with <i>Garcinia cambogia</i> : A case repor	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
Acute Pancreatitis Secondary to Use of Appetite Suppressant: <i>Garcinia cambogia</i>	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
Dangerous dietary supplements: <i>Garcinia cambogia</i> -associated hepatic failure requiring transplantation	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and

		obesity
Hepatotoxicity Associated with Use of the Weight Loss Supplement Garcinia cambogia: A Case Report and Review of the Literature	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
Acute liver failure associated with Garcinia cambogia use	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
Mania Induced by Garcinia cambogia: A Case Series	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
Hydroxycitric acid does not promote inflammation or liver toxicity	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
Updates on Antiobesity Effect of Garcinia Origin (-)-HCA	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
Medicinal Potential of Garcinia Species and Their Compounds	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and biological activity
A comprehensive scientific overview of Garcinia cambogia	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and biological activity
Herbal and dietary supplement induced liver injury: Highlights from the recent literature	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and toxicity
Serotonin toxicity associated with Garcinia cambogia over-the-counter supplement	Pubmed	<i>Garcinia cambogia</i> and toxicity
Tea Plant (<i>Camellia sinensis</i>): A Current Update on Use in Diabetes, Obesity, and Cardiovascular Disease	Pubmed	<i>Camellia sinensis</i> and obesity
Health Functions and Related Molecular Mechanisms of Tea Components: An Update Review	Pubmed	<i>camellia sinensis</i> and obesity
The Pharmacological Activity of <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze on Metabolic and Endocrine Disorders: A Systematic Review	Pubmed	<i>camellia sinensis</i> and obesity
L-Theanine: A Unique Functional Amino Acid in Tea (<i>Camellia sinensis</i> L.) With Multiple Health Benefits and Food Applications	Pubmed	<i>camellia sinensis</i> and obesity
Studies on prevention of obesity, metabolic syndrome, diabetes, cardiovascular diseases and cancer by tea	Pubmed	<i>camellia sinensis</i> and obesity

Green tea and type 2 diabetes	Pubmed	<i>camellia sinensis and obesity</i>
Antiobesity and Antioxidant Potentials of Selected Palestinian Medicinal Plants	Pubmed	<i>camellia sinensis and obesity</i>
Phytochemical Composition and Antioxidant Capacity of 30 Chinese Teas	Pubmed	<i>camellia sinensis and obesity</i>
Recent scientific studies of a traditional chinese medicine, tea, on prevention of chronic diseases	Pubmed	<i>camellia sinensis and obesity</i>
Effect of Green Tea Extract on Systemic Metabolic Homeostasis in Diet-Induced Obese Mice Determined via RNA-Seq Transcriptome Profiles	Pubmed	<i>camellia sinensis and obesity</i>
Colletotrichum gloeosporioides- Contaminated Tea Infusion Blocks Lipids Reduction and Induces Kidney Damage in Mic	Pubmed	<i>camellia sinensis and obesity</i>
Green tea extract: a potential cause of acute liver failure	Pubmed	<i>camellia sinensis and obesity</i>
Antioxidant mechanism of tea polyphenols and its impact on health benefits	Pubmed	<i>camellia sinensis and obesity</i>
Green tea catechins enhance norepinephrine-induced lipolysis via a protein kinase A-dependent pathway in adipocytes	Pubmed	<i>camellia sinensis and obesity</i>
Potential Bioactive Components and Health Promotional Benefits of Tea (Camellia sinensis)	Pubmed	<i>camellia sinensis and obesity</i>
Physiological genetics, chemical composition, health benefits and toxicology of tea (Camellia sinensis L.) flower: A review	Pubmed	<i>camellia sinensis and obesity</i>
A minireview of effects of green tea on energy expenditure	Pubmed	<i>camellia sinensis and obesity</i>
Green Tea and Its Relation to Human Gut Microbiome	Pubmed	green tea and obesity
Beneficial Effects of Tea and the Green Tea Catechin Epigallocatechin-3-gallate on Obesity	Pubmed	Green tea and obesity
Matcha green tea targets the gut-liver axis to alleviate obesity and metabolic disorders induced by a high-fat diet	Pubmed	Green tea and obesity

Green tea aqueous extract (GTAE) prevents high-fat diet-induced obesity by activating fat browning	Pubmed	Green tea and obesity
Green tea and one of its constituents, Epigallocatechin-3-gallate, are potent inhibitors of human 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1	Pubmed	Green tea and obesity
Combined high-intensity interval training and green tea supplementation enhance metabolic and antioxidant status in response to acute exercise in overweight women	Pubmed	Green tea and obesity
Green tea supplementation increases glutathione and plasma antioxidant capacity in adults with the metabolic syndrome	Pubmed	Green tea and obesity
Evaluation of Heavy Metal and Microbial Contamination in Green Tea and Herbal Tea Used for Weight Loss in the Palestinian Market	Pubmed	Green tea and obesity
On the Validity of Adipogenic Cell Lines as Model Systems for Browning Processes: In Authentic Brown, Brite/Beige, and White Preadipocytes, There is No Cell-Autonomous Thermogenic Recruitment by Green Tea Compounds	Pubmed	Green tea and obesity
Green tea extract and catechol-O-methyltransferase genotype modify the post-prandial serum insulin response in a randomised trial of overweight and obese post-menopausal women	Pubmed	Green tea and obesity
Matcha Green Tea Alleviates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in High-Fat Diet-Induced Obese Mice by Regulating Lipid Metabolism and Inflammatory Responses	Pubmed	Green tea and obesity
Benefits of 10 weeks of high-intensity interval training and green tea supplementation on cardiovascular risk factors and VO ₂ max in overweight women	Pubmed	Green tea and obesity
Green Tea Extract and Catechol-O-Methyltransferase Genotype Modify Fasting Serum Insulin and Plasma Adiponectin Concentrations in a Randomized Controlled Trial of Overweight and Obese Postmenopausal Women	Pubmed	Green tea and obesity
Green tea supplementation promotes leukocyte telomere length elongation in obese women	Pubmed	Green tea and obesity
Green Tea Polyphenol Epigallocatechin-3-gallate Suppresses Toll-like Receptor 4 Expression via Up-regulation of E3 Ubiquitin-protein Ligase RNF216	Pubmed	Green tea and obesity
Risk of Liver Injury Associated with Green Tea Extract in SLIMQUICK(®) Weight Loss Products: Results from the DILIN Prospective Study	Pubmed	Green tea and obesity

Green Tea (<i>Camellia sinensis</i>): A Review of Its Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology	Pubmed	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Identification of Intestinal UDP-Glucuronosyltransferase Inhibitors in Green Tea (<i>Camellia sinensis</i>) Using a Biochemometric Approach: Application to Raloxifene as a Test Drug via In Vitro to In Vivo Extrapolation	Pubmed	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate	Pubmed	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews	Pubmed	<i>Camellia sinensis</i> and toxicity
Occurrence of Functional Molecules in the Flowers of Tea (<i>Camellia sinensis</i>) Plants: Evidence for a Second Resource	Pubmed	<i>camellia sinensis</i> and toxicity
United States Pharmacopeia (USP) comprehensive review of the hepatotoxicity of green tea extracts	Pubmed	<i>camellia sinensis</i> and toxicity
Green tea extracts reduce adipogenesis by decreasing expression of transcription factors C/EBP α and PPAR γ	Pubmed	Green tea and biological activity
Acute Epigallocatechin 3 Gallate (EGCG) Supplementation Delays Gastric Emptying in Healthy Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study	Pubmed	Green tea and biological activity
Teasaponin reduces inflammation and central leptin resistance in diet-induced obese male mice (teasaponina)	Pubmed	Green tea and biological activity
Inhibition of pancreatic lipase by black tea theaflavins: Comparative enzymology and in silico modeling studies	Pubmed	Green tea and biological activity
Insight into the mechanism of polyphenols on the activity of HMGR by molecular docking (nuevo revisar)	Pubmed	Green tea and biological activity
Combined use of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and caffeine in low doses exhibits marked anti-obesity synergy through regulation of gut microbiota and bile acid metabolism	Pubmed	Green tea and biological activity
The effect of green tea extract on fat oxidation at rest and during exercise: evidence of efficacy and proposed mechanisms	Pubmed	Green tea and biological activity

Metabolic response to green tea extract during rest and moderate-intensity exercise	Pubmed	Green tea and biological activity
The activity of catechol-O-methyltransferase (COMT) is not impaired by high doses of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in vivo	Pubmed	Green tea and biological activity
Glucagon-like peptide 1 regulates adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes (Pubmed	Green tea and biological activity
Matcha green tea prevents obesity-induced hypothalamic inflammation via suppressing the JAK2/STAT3 signaling pathway	Pubmed	Green tea and biological activity
HLA-B*35:01 and Green Tea-Induced Liver Injury	Pubmed	Green tea and biological activity
LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury	Pubmed	Green tea and biological activity
Garcinia cambogia for weight loss	Medline	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
Garcinia cambogia suppresses adipogenesis in 3T3-L1 cells by inhibiting p90RSK and Stat3 activation during mitotic clonal expansion	Medline	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
A Review on the Extraction, Bioactivity, and Application of Tea Polysaccharides	Medline	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Epigallocatechin Gallate as an anti-obesity therapeutic compound: an in silico approach for structure-based drug designing (mecanismo de accion a traves de anclaje molecular)	Medline	<i>Camellia sinensis</i> and obesity
Probable benefits of green tea with genetic implications	Medline	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Liver Injury Caused by Green Tea Extract in PD-1 ^{-/-} Mice: An Impaired Immune Tolerance Model for Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury	ACS	<i>Camellia sinensis</i> , and components and obesity
Potential Modulation of Human NAD[P]H-Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1) by EGCG and Its Metabolites—A Systematic Computational Study	ACS	<i>Camellia sinensis</i> , and components and obesity
Effects of Oolong Tea Polyphenols, EGCG, and EGCG3''Me on Pancreatic α -Amylase Activity in Vitro	ACS	Green tea and biological

		activity
Characterization of binding interactions of (-)-epigallocatechin-3-gallate from green tea and lipase	ACS	Green tea and biological activity
Effects of Standardized Medicinal Plant Extracts on Drug Metabolism Mediated by CYP3A4 and CYP2D6 Enzymes	ACS	<i>Ilex paraguariensis</i> AND components AND obesity
Total de artículos: 112		

Artículos de base de datos Pubmed descartados en primer filtro		
Títulos de los artículos descartados	Motivo de descarte	Palabras claves utilizadas
Mate and Tea Intake, Dietary Antioxidants and Risk of Breast Cancer: a Case-Control Study	No habla de obesidad	<i>Ilex paraguariensis</i> and obesity
Effects of yerba maté, a plant extract formulation ("YGD") and resveratrol in 3T3-L1 adipogenesis	Yerba mate combinada con otras	<i>Ilex paraguariensis</i> and obesity
Beneficial Effects of Green Tea Catechins on Neurodegenerative Diseases	Enfermedades neurodegenerativas	<i>Camellia sinensis</i> and obesity
Purple-leaf tea (<i>Camellia sinensis</i> L.) ameliorates high-fat diet induced obesity and metabolic disorder through the modulation of the gut microbiota in mice	No se enfoca en té verde	<i>Camellia sinensis</i> and obesity
Synthesis of Theaflavins and Their Functions	Té negro	<i>Camellia sinensis</i> and obesity
18KHT01, a Potent Anti-Obesity Polyherbal Formulation	Combinación polihierbal	<i>Camellia sinensis</i> and obesity
Green Tea Catechins and Sport Performance	Catequinas en el deporte	<i>Camellia sinensis</i> and obesity
Green Tea Catechins Attenuate Neurodegenerative Diseases and Cognitive Deficits	Enfermedades neurodegenerativas	<i>Camellia sinensis</i> and obesity

Anti-Cancer Effects of Green Tea by Either Anti- or Pro- Oxidative Mechanisms	Efecto anticancerígeno	Camellia sinensis and obesity
Ginseng, green tea or fibrate: valid options for nonalcoholic steatohepatitis prevention?	No funcional	Camellia sinensis and obesity
Kombuchas from Green and Black Tea Modulate the Gut Microbiota and Improve the Intestinal Health of Wistar Rats Fed a High-Fat High-Fructose Diet	Otro tipo de té	Camellia sinensis and obesity
Green Tea Seed Isolated Theasaponin E1 Ameliorates AD Promoting Neurotoxic Pathogenesis by Attenuating A β Peptide Levels in SweAPP N2a Cells.	Enfermedades neurodegenerativas	Camellia sinensis and obesity
IQP-GC-101 reduces body weight and body fat mass: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.	Varios componentes	Camellia sinensis and obesity
Obesity, insulin resistance, adiponectin, and PPAR- γ gene expression in broiler chicks fed diets supplemented with fat and green tea (Camellia sinensis) extract	Contenido no funcional	Camellia sinensis and obesity
Comparative effect of Camellia sinensis teas on object recognition test deficit and metabolic changes induced by cafeteria diet	Posibles mecanismos neuroprotectores	Camellia sinensis and obesity
Green tea catechin EGCG could prevent obesity-related precocious puberty through NKB/NK3R signaling pathway	Pubertad precoz relacionada con la obesidad	Camellia sinensis and obesity
Function of Green Tea Catechins in the Brain: Epigallocatechin Gallate and its Metabolites	Efectos neuroprotectores	Green tea and obesity
Effect of Decaffeinated Green Tea Polyphenols on Body Fat and Precocious Puberty in Obese Girls: A Randomized Controlled Trial	Niños obesos	Green tea and obesity
Anti-obesity effects of heat-transformed green tea extract through the activation of adipose tissue thermogenesis	Extracto de té verde e isoquercetina	Green tea and obesity
Comprehensive evaluation of the composition of Mingshan Laochuancha green tea and demonstration of hypolipidemic activity in a zebrafish obesity model	Otra variedad de té	Green tea and obesity
Differential Tissue-specific and Pathway-specific Anti-obesity Effects of Green Tea and Taumjowitang, a Traditional Korean Medicine, in Mice	No funcional	Green tea and obesity
Neuroprotective Effects of Green Tea Seed Isolated Saponin Due to the Amelioration of Tauopathy and Alleviation of Neuroinflammation:	Efectos neuroprotectores	Green tea and obesity

A Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease		
The Combination of Green Tea Extract and Eriodictyol Inhibited High-Fat/High-Sucrose Diet-Induced Cholesterol Upregulation Is Accompanied by Suppression of Cholesterol Synthesis Enzymes	Combinación de extracto de té verde y eriodictiol	Green tea and obesity
Effect of green tea supplementation on blood pressure among overweight and obese adults: a protocol for a systematic review	Efectos sobre pa	Green tea and obesity
Quercetin and Green Tea Extract Supplementation Downregulates Genes Related to Tissue Inflammatory Responses to a 12-Week High Fat-Diet in Mice	No funcional	Green tea and obesity
	Propiedades anticancerígenas y quimiopreventivas	Green tea and obesity
Compound green tea (CGT) regulates lipid metabolism in high-fat diet induced mice	Té verde compuesto	Green tea and obesity
Green Tea Seed Isolated Theasaponin E1 Ameliorates AD Promoting Neurotoxic Pathogenesis by Attenuating A β Peptide Levels in SweAPP N2a Cells	Enfermedad de alzheimer	Green tea and obesity
Green tea extracts ameliorate high-fat diet-induced muscle atrophy in senescence-accelerated mouse prone-8 mice	Atrofia muscular	Green tea and obesity
Effect of Duyun Compound Green Tea on Gut Microbiota Diversity in High-Fat-Diet-Induced Mice Revealed by Illumina High-Throughput Sequencing	Té verde compuesto	Green tea and obesity
Green Tea Extract Treatment in Obese Mice with Nonalcoholic Steatohepatitis Restores the Hepatic Metabolome in Association with Limiting Endotoxemia-TLR4-NF κ B-Mediated Inflammation.	Té verde compuesto	Green tea and obesity
Long-term effects of Garcinia cambogia/Glucomannan on weight loss in people with obesity, PLIN4, FTO and Trp64Arg polymorphisms	Garcinia cambogia/ glucomanano	Garcinia cambogia and obesity
Statistical Design of Sustained-Release Tablet Garcinia cambogia Extract and Bioconverted Mulberry Leaf Extract for Anti-Obesity	Garcinia cambogia y extracto de hoja de morera	Garcinia cambogia and obesity
Raspberry ketone and Garcinia Cambogia rebalanced disrupted insulin resistance and leptin signaling in rats fed high fat fructose diet	Cetona de frambuesa y la garcinia cambogia	Garcinia cambogia and obesity

Combination of Garcinia cambogia Extract and Pear Pomace Extract Additively Suppresses Adipogenesis and Enhances Lipolysis in 3T3-L1 Cells	Extracto de garcinia cambogia y extracto de orujo	Garcinia cambogia and obesity
Gut microbiota Modulated by Probiotics and Garcinia cambogia Extract Correlate with Weight Gain and Adipocyte Sizes in High Fat-Fed Mice	Probióticos y garcinia cambogia	Garcinia cambogia and obesity
Anti-Obesity Effect of DKB-117 through the Inhibition of Pancreatic Lipase and α -Amylase Activity	Contenido no funcional	Garcinia cambogia and obesity
Efficacy of a Novel Herbal Formulation (F2) on the Management of Obesity: In Vitro and In Vivo Study	Formulación a base de hierbas (f2)	Garcinia cambogia and obesity
IQP-GC-101 reduces body weight and body fat mass: a randomized, double-blind, placebo-controlled study	Varios componentes	Garcinia cambogia and obesity
Functional Foods and Lifestyle Approaches for Diabetes Prevention and Management	Enfocado en diabetes	Yerba mate and biological activity
Effect of fermentation time on the content of bioactive compounds with cosmetic and dermatological properties in Kombucha Yerba Mate extracts	Propiedades cosméticas, extractos de kombucha yerba mate	Yerba mate and biological activity
UP601, a standardized botanical composition composed of Morus alba, Yerba mate and Magnolia officinalis for weight loss	No funcional	Yerba mate and biological activity
Yerba mate (Ilex paraguariensis St. Hill.)-based beverages: How successive extraction influences the extract composition and its capacity to chelate iron and scavenge free radicals	No funcional	Yerba mate and biological activity
Yerba mate as a safe polyphenolic source during human lactation	Contenido no funcional	Yerba mate and biological activity
Caffeine-containing energy drinks: beginning to address the gaps in what we know	No funcional	Yerba mate and biological activity
Applications of Tea (Camellia sinensis) and its Active Constituents in Cosmetics	Bebidas energéticas que contienen cafeína	Camellia sinensis and biological activity
Green Tea (Camellia sinensis) Extract Increased Topoisomerase II β , Improved Antioxidant Defense, and Attenuated Cardiac Remodeling in an Acute Doxorubicin Toxicity Model	Aplicaciones en cosméticos	Camellia sinensis and biological activity
Camellia sinensis L. Extract and Its Potential Beneficial Effects in Antioxidant, Anti-	Modulación de la remodelación	Camellia sinensis and

Inflammatory, Anti-Hepatotoxic, and Anti-Tyrosinase Activities	cardíaca	biological activity
Characterization and Alternative Splicing Profiles of the Lipoxygenase Gene Family in Tea Plant (<i>Camellia sinensis</i>)	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Extraction Kinetics of phytochemicals and antioxidant activity during black tea (<i>Camellia sinensis</i> L.) brewing	Familia de genes de lipoxygenasa	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Transcriptomic and phytochemical analysis of the biosynthesis of characteristic constituents in tea (<i>Camellia sinensis</i>) compared with oil tea (<i>Camellia oleifera</i>)	Té negro	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Bioactive components and preventive effect of green tea (<i>Camellia sinensis</i>) extract on post-laparotomy intra-abdominal adhesion in rats	Comparación del té (<i>Camellia sinensis</i>) con el té de aceite (<i>Camellia oleifera</i>)	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Integrative transcriptome, proteome, and microRNA analysis reveals the effects of nitrogen sufficiency and deficiency conditions on theanine metabolism in the tea plant (<i>Camellia sinensis</i>)	Efecto sobre adherencia intraabdominal postlaparotomía	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Validated HPTLC and antioxidant activities for quality control of catechin in a fermented tea (<i>Camellia sinensis</i> var. <i>assamica</i>)	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Transcriptome and metabolome analysis reveal candidate genes and biochemicals involved in tea geometrid defense in <i>Camellia sinensis</i>	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Seasonal Theanine Accumulation and Related Gene Expression in the Roots and Leaf Buds of Tea Plants (<i>Camellia Sinensis</i> L.)	Ánálisis del transcriptoma y el metaboloma	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Influence of Tea Brewing Parameters on the Antioxidant Potential of Infusions and Extracts Depending on the Degree of Processing of the Leaves of <i>Camellia sinensis</i>	Acumulación estacional de teanina	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Short-term inhibition of glutamine synthetase leads to reprogramming of amino acid and lipid metabolism in roots and leaves of tea plant (<i>Camellia sinensis</i> L.)	Influencia de los parámetros de elaboración del té en el potencial antioxidante	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Genome-wide identification, characterization, and expression analysis of nucleotide-binding leucine-rich repeats gene family under environmental stresses in tea (<i>Camellia sinensis</i>)	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Metabolite and Transcriptome Profiling on Xanthine Alkaloids-Fed Tea Plant (<i>Camellia sinensis</i>) Shoot Tips and Roots Reveal the	Análisis de expresión de todo el genoma	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity

Complex Metabolic Network for Caffeine Biosynthesis and Degradation		
White tea (<i>Camellia sinensis</i>) inhibits proliferation of the colon cancer cell line, HT-29, activates caspases and protects DNA of normal cells against oxidative damage	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Construction of a SSR-based genetic map and identification of QTLs for catechins content in tea plant (<i>Camellia sinensis</i>)	Cáncer de colon	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Theanine transporters identified in tea plants (<i>Camellia sinensis</i> L.)	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Identification of a Novel Gene Encoding the Specialized Alanine Decarboxylase in Tea (<i>Camellia sinensis</i>) Plants	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Functional Analysis of Two Flavanone-3-Hydroxylase Genes from <i>Camellia sinensis</i> : A Critical Role in Flavonoid Accumulation	Identificación de un nuevo gen que codifica la alanina descarboxilasa	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
The Anti-Inflammatory and Antimicrobial Potential of Selected Ethnomedicinal Plants from Sri Lanka	Análisis funcional de dos genes de flavanona-3-hidroxilasa de <i>camellia sinensis</i>	<i>Garcinia cambogia</i> and biological activity
Is <i>G. cambogia</i> a promising treatment? Effects on cultured nasal epithelial cells	Potencial antiinflamatorio y antimicrobiano	<i>Garcinia cambogia</i> and toxicity

Artículos de base de datos Medline descartados en primer filtro		
Títulos de los artículos descartados	Motivo de descarte	Palabras claves utilizadas
Biochemical and Molecular Investigation of the Effect of Saponins and Terpenoids Derived from Leaves of <i>Ilex aquifolium</i> on Lipid Metabolism of Obese Zucker Rats	<i>Ilex aquifolium</i>	<i>Ilex paraguariensis</i> and obesity
Composition and Antimicrobial Activity of <i>Ilex</i> Leaves Water Extracts	Comparación con otras familias	<i>Ilex paraguariensis</i> and obesity
<i>Ilex paraguariensis</i> extract provides increased resistance against oxidative stress and protection against Amyloid beta-induced toxicity compared to caffeine in <i>Caenorhabditis elegans</i>	Efectos neuroprotectores	Yerba mate and toxicity
Ecotoxicological evaluation of fruit extracts from yerba mate progenies (<i>Ilex paraguariensis</i> a St-	Uso del fruto como bioplaguicida	Yerba mate and toxicity

Hil.): a natural biopesticide	natural	
An analysis of energy-drink toxicity in the National Poison Data System	Exposiciones tóxicas a las bebidas energéticas que contienen cafeína	Yerba mate and toxicity
The combined effect of green tea and α -glucosyl hesperidin in preventing obesity: a randomized placebo-controlled clinical trial	Combinación de EGCG y α -glucosil hesperidin	camellia sinensis and obesity
Tea Seed Oil Prevents Obesity, Reduces Physical Fatigue, and Improves Exercise Performance in High-Fat-Diet-Induced Obese Ovariectomized Mice	Efectos de un extracto de aglicona de isoflavonas rico en daidzeína	camellia sinensis and obesity
Effects of Greenselect Phytosome® on weight maintenance after weight loss in obese women: a randomized placebo-controlled study	Suplemento de GSP y piperina	camellia sinensis and obesity
Green Tea Catechins Attenuate Neurodegenerative Diseases and Cognitive Deficits	Enfermedades neurodegenerativas y cognitivas	camellia sinensis and obesity
The Effect of Dietary Supplements Containing Green Tea, Capsaicin and Ginger Extracts on Weight Loss and Metabolic Profiles in Overweight Women: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial	Combinación de té verde, capsaicina y extractos de jengibre	camellia sinensis and obesity
Comparative effect of Camellia sinensis teas on object recognition test deficit and metabolic changes induced by cafeteria diet	Mecanismos neuroprotectores	camellia sinensis and obesity
Exploring the potential of black tea-based flavonoids against hyperlipidemia related disorders	Té negro	camellia sinensis and obesity
Epigallocatechin-3-gallate-induced free-radical production upon adipogenic differentiation in bovine bone-marrow mesenchymal stem cells	Variabilidad en la producción de radicales libres en células madre mesenquimales de médula ósea bovina tratadas con EGCG	camellia sinensis and obesity
Association of daily coffee and tea consumption and metabolic syndrome: results from the Polish arm of the HAPIEE study	Consumo diario de café y té	camellia sinensis and obesity
The green tea polyphenolic catechin epigallocatechin gallate and neuroprotection	Efectos neuroprotectores de EGCG	camellia sinensis and biological activity

Amyloid Aggregation of Insulin: An Interaction Study of Green Tea Constituents	Inhibidor prometedor de la formación de amiloide	camellia sinensis and biological activity
Ultraviolet A protective potential of plant extracts and phytochemicals	Estudios sobre protección UVA con condiciones experimentales	camellia sinensis and biological activity
Fermented rice bran prevents atopic dermatitis in DNCB-treated NC/Nga mice	El salvado de arroz fermentado previene la dermatitis atópica en ratones	camellia sinensis and biological activity

Artículos de base de datos ACS descartados en primer filtro		
Títulos de los artículos descartados	Motivo de descarte	Palabras claves utilizadas
Polycyclic Polyprenylated Xanthenes from <i>Symphonia globulifera</i> : Isolation and Biomimetic Electrosynthesis	<i>Symphonia globulifera</i>	Garcinia cambogia
(-)-Hydroxycitric Acid Suppresses Lipid Droplet Accumulation and Accelerates Energy Metabolism via Activation of the Adiponectin-AMPK Signaling Pathway in Broiler Chickens	Estudio es pollos de engorde	Garcinia cambogia
(-)-Hydroxycitric Acid Influenced Fat Metabolism via Modulating of Glucose-6-phosphate Isomerase Expression in Chicken Embryose	Estudio en embriones de pollo	Garcinia cambogia
(-)-Hydroxycitric Acid Alleviates Oleic Acid-Induced Steatosis, Oxidative Stress, and Inflammation in Primary Chicken Hepatocytes by Regulating AMP-Activated Protein Kinase-Mediated Reactive Oxygen Species Levels	Accion en hepatocitos primarios de pollo	Garcinia cambogia
Potential Role of Natural Polyphenols against Protein Aggregation Toxicity: In Vitro, In Vivo, and Clinical Studies	Alzheimer y Parkinson	Camellia sinensis and components and obesity
Role of Polyphenols on Gut Microbiota and the Ubiquitin-Proteasome System in Neurodegenerative Diseases	Enfermedades neurodegenerativas	Camellia sinensis and components and obesity
Antioxidant, Anti-inflammatory, and Immunomodulatory Roles of Nonvitamin	Terapia contra el SARS-cov-2	Camellia sinensis and

Antioxidants in Anti-SARS-CoV-2 Therapy		components and obesity
---	--	------------------------

Artículos de base de datos Pubmed descartados en segundo filtro		
Títulos de los artículos descartados	Motivo de descarte	Palabras claves utilizadas
Plants with potential use on obesity and its complications	Poco especifico	Ilex paraguariensis and obesity
Composition and Antimicrobial Activity of Ilex Leaves Water Extracts	Enfocado en otras especies	Ilex paraguariensis and obesity
Yerba mate (Ilex paraguariensis A. St.-Hil.) for new therapeutic and nutraceutical interventions: A review of patents issued in the last 20 years (2000-2020)	Acceso no gratuito	Ilex paraguariensis and obesity
Effects of Ilex paraguariensis (yerba mate) treatment on leptin resistance and inflammatory parameters in obese rats primed by early weaning	Contenido repetitivo	Ilex paraguariensis and obesity
Yerba mate (Ilex paraguariensis) inhibits lymphocyte activation in vitro	Potencial en enfermedades autoinmunes	Ilex paraguariensis and obesity
Mechanisms of body weight reduction and metabolic syndrome alleviation by tea		Camellia sinensis and obesity
Tea polyphenols attenuate liver inflammation by modulating obesity-related genes and down-regulating COX-2 and iNOS expression in high fat-fed dogs	Estudio en perros	Camellia sinensis and obesity
Beneficial dose-independent influence of Camellia sinensis supplementation on lipid profile, glycemia, and insulin resistance in an NaCl-induced hypertensive rat model	Contenido no funcional	Camellia sinensis and obesity
Catechin in Human Health and Disease	Contenido no funcional	Camellia sinensis and obesity
Dietary teasaponin ameliorates alteration of gut microbiota and cognitive decline in diet-induced obese mice	Contenido repetitivo	Camellia sinensis and obesity
A Simple, Enzymatic Biotransformation Method Using Fresh Green Tea Leaves Efficiently Generates Theaflavin-Containing Fermentation Water That Has Potent Physiological Functions in	Agua de fermentacion con teaflavina	Camellia sinensis and obesity

Mice and Humans		
Dietary supplement of Yunkang 10 green tea and treadmill exercise ameliorate high fat diet induced metabolic syndrome of C57BL/6 J mice	Contenido no funcional	Camellia sinensis and obesity
Inhibitory effect of epigallocatechin-3-O-gallate on α -glucosidase and its hypoglycemic effect via targeting PI3K/AKT signaling pathway in L6 skeletal muscle cells	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity
The role of green tea extract and powder in mitigating metabolic syndromes with special reference to hyperglycemia and hypercholesterolemia	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity
Green tea, black tea, and oolong tea polyphenols reduce visceral fat and inflammation in mice fed high-fat, high-sucrose obesogenic diets	Contenido repetitivo	Camellia sinensis and obesity
Medicinal Plants and Their Inhibitory Activities against Pancreatic Lipase: A Review	No funcional	Camellia sinensis and obesity
Therapeutic effect of high-dose green tea extract on weight reduction: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity
Hormonal regulation of health-promoting compounds in tea (<i>Camellia sinensis</i> L.).	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity
A natural solution for obesity: bioactives for the prevention and treatment of weight gain. A review	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity
Interactions of tea polyphenols with intestinal microbiota and their implication for anti-obesity	Contenido repetitivo	Camellia sinensis and obesity
Fermented green tea extract alleviates obesity and related complications and alters gut microbiota composition in diet-induced obese mice	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity
Anti-obesity effects of instant fermented teas in vitro and in mice with high-fat-diet-induced obesity	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity
Tea Polysaccharides as Potential Therapeutic Options for Metabolic Diseases	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity
The anti-obesity effect of green tea polysaccharides, polyphenols and caffeine in rats fed with a high-fat diet	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity
Catechin- and caffeine-rich teas for control of body weight in humans	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity

Gallocatechin Gallate-Containing Fermented Green Tea Extract Ameliorates Obesity and Hypertriglyceridemia Through the Modulation of Lipid Metabolism in Adipocytes and Myocytes	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity
A review on botanical species and chemical compounds with appetite suppressing properties for body weight control. Astell KJ, Mathai ML, Su XQ.	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity
Potential therapeutic effects of green tea on obese lipid profile - a systematic review	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity
Therapeutic potential of green tea on risk factors for type 2 diabetes in obese adults - a review	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity
Protective effects of green tea on olanzapine-induced-metabolic syndrome in rats	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity
Chemistry and Health Effect of Tea Polyphenol (-)-Epigallocatechin 3- O-(3- O-Methyl) gallate	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity
A systematic review of anti-obesity medicinal plants - an update	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity
Interaction between Tea Polyphenols and Intestinal Microbiota in Host Metabolic Diseases from the Perspective of the Gut-Brain Axis	Polifenoles en general, enfermedades neurodegenerativas	Camellia sinensis and obesity
Availability and composition of weight-loss supplements in Sri Lanka	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity
Recent advances in tea polysaccharides: Extraction, purification, physicochemical characterization and bioactivities	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity
The beneficial health effects of green tea amino acid l-theanine in animal models: Promises and prospects for human trials	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity
Teasaponin reduces inflammation and central leptin resistance in diet-induced obese male mice	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity
Chemistry and Biological Activities of Processed Camellia sinensis Teas: A Comprehensive Review	No funcional	Camellia sinensis and biological activity
Tea and its phytochemicals: Hidden health benefits & modulation of signaling cascade by phytochemicals	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity

Impacts of Biotransformation on the Health Benefits of Tea Polyphenols	Acceso no gratuito	Camellia sinensis and obesity
Effects of Nigella sativa, Camellia sinensis, and Allium sativum as Food Additives on Metabolic Disorders, a Literature Review (RL té blanco)	No funcional	
Short-term effects of green tea chronotherapy on the metabolic homeostasis of mice on different diets	No funcional	Camellia sinensis and obesity
Beneficial effects of green tea on age related diseases (RL, algunos estudios y mecanismos, tablas)	Contenido repetitivo	Camellia sinensis and obesity
Effect of green tea consumption on blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	No funcional	Green tea and obesity
Effect of green tea or green tea extract consumption on body weight and body composition; systematic review and meta-analysis	No funcional	Green tea and obesity
Immunomodulatory Effects of Green Tea Polyphenols	Efectos inmunomoduladores	Green tea and obesity
Association between Green Tea Consumption and Abdominal Obesity Risk in Middle-Aged Korean Population: Findings from the Korean Genome and Epidemiology Study	No funcional	Green tea and obesity
Huangshan Maofeng Green Tea Extracts Prevent Obesity-Associated Metabolic Disorders by Maintaining Homeostasis of Gut Microbiota and Hepatic Lipid Classes in Leptin Receptor Knockout Rats	No funcional	Green tea and obesity
Green tea and metabolic syndrome: A 10-year research update review	No funcional	Green tea and obesity
Differential regulation and preventive mechanisms of green tea powder with different quality attributes on high-fat diet-induced obesity in mice	No funcional	Green tea and obesity
Vascular and metabolic actions of the green tea polyphenol epigallocatechin gallate	Enfocado en diabetes y habla de la familia garcinia en general	Green tea and obesity
Preventive Effects of Green Tea Extract against Obesity Development in Zebrafish	No funcional	Green tea and obesity
Is Coffee and Green Tea Consumption Related to Serum Levels of Adiponectin and Leptin?	No funcional	Green tea and obesity

Aged green tea reduces high-fat diet-induced fat accumulation and inflammation via activating the AMP-activated protein kinase signaling pathway	No funcional	Green tea and obesity
Preventive role of green tea catechins from obesity and related disorders especially hypercholesterolemia and hyperglycemia	No funcional	Green tea and obesity
Regulatory Effects and Mechanism of Action of Green Tea Polyphenols on Osteogenesis and Adipogenesis in Human Adipose Tissue-Derived Stem Cells	No funcional	Green tea and obesity
Effect of Green Tea Supplementation on Antioxidant Status in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials	No funcional	Green tea and obesity
Saturated fatty acid attenuates anti-obesity effect of green tea	No funcional	Green tea and obesity
Lipid-Lowering Effects of Concurrent Training and Green Tea Consumption in Overweight Women	No funcional	Green tea and obesity
Effects of green tea catechin extract on serum lipids in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled clinical trial.n	No funcional	Green tea and obesity
Hydro alcoholic green tea extract effect on high fat diet treated NMRI mice and 3T3L1 cells	No funcional	Green tea and obesity
In Vitro and In Silico Studies of the Molecular Interactions of Epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG) with Proteins That Explain the Health Benefits of Green Tea	No funcional	Green tea and obesity
The effects of green tea on obesity and type 2 diabetes	No funcional	Green tea and obesity
Effect of green tea on metabolic and hormonal aspect of polycystic ovarian syndrome in overweight and obese women suffering from polycystic ovarian syndrome: A clinical trial	No funcional	Green tea and obesity
RNA-seq Based Transcriptome Analysis of the Anti-Obesity Effect of Green Tea Extract Using Zebrafish Obesity Models	No funcional	Green tea and obesity
Green tea extract induces genes related to browning of white adipose tissue and limits weight-gain in high energy diet-fed rat	Contenido repetitivo	Green tea and obesity
Dietary supplement of Yunkang 10 green tea and treadmill exercise ameliorate high fat diet induced metabolic syndrome of C57BL/6 J mice	No funcional	Green tea and obesity
Effects of green tea supplementation on inflammation markers, antioxidant status and	Efecto beneficioso sobre la presión	Green tea and obesity

blood pressure in NaCl-induced hypertensive rat model	arterial	
Daily Coffee and Green Tea Consumption Is Inversely Associated with Body Mass Index, Body Fat Percentage, and Cardio-Ankle Vascular Index in Middle-Aged Japanese Women: A Cross-Sectional Study	No funcional	Green tea and obesity
The Effect of Aerobic Training and Green Tea Supplementation on Cardio Metabolic Risk Factors in Overweight and Obese Females: A Randomized Trial	No funcional	Green tea and obesity
Effect of green tea extract microencapsulation on hypertriglyceridemia and cardiovascular tissues in high fructose-fed rats	No funcional	Green tea and obesity
Effects of green tea extract on insulin resistance and glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes and lipid abnormalities: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled trial	Enfocado en diabetes	Green tea and obesity
Intestinal-level anti-inflammatory bioactivities of catechin-rich green tea: Rationale, design, and methods of a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial in metabolic syndrome and healthy adults	No funcional	Green tea and obesity
Kosen-cha, a Polymerized Catechin-Rich Green Tea, as a Potential Functional Beverage for the Reduction of Body Weight and Cardiovascular Risk Factors: A Pilot Study in Obese Patients	No funcional	Green tea and obesity
Decaffeinated Green Tea and Voluntary Exercise Induce Gene Changes Related to Beige Adipocyte Formation in High Fat-Fed Obese Mice	No funcional	Green tea and obesity
Long-term supplementation of decaffeinated green tea extract does not modify body weight or abdominal obesity in a randomized trial of men at high risk for prostate cancer	Contenido repetitivo	Green tea and obesity
Body fat accumulation in zebrafish is induced by a diet rich in fat and reduced by supplementation with green tea extract	No funcional	Green tea and obesity
Decaffeinated Green Tea Extract Does Not Elicit Hepatotoxic Effects and Modulates the Gut Microbiome in Lean B6C3F ₁ Mice	No funcional	Green tea and obesity
Green Tea Polyphenol (-)-Epigallocatechin Gallate (EGCG) Attenuates Neuroinflammation in Palmitic Acid-Stimulated BV-2 Microglia and High-Fat Diet-Induced Obese Mice	No funcional	Green tea and obesity
Mitigation of nonalcoholic fatty liver disease in high-fat-fed mice by the combination of	No funcional	Green tea and obesity

decaffeinated green tea extract and voluntary exercise		
Catechin Bioavailability Following Consumption of a Green Tea Extract Confection Is Reduced in Obese Persons without Affecting Gut Microbial-Derived Valerolactones	No funcional	Green tea and obesity
Effects of green tea extract combined with brisk walking on lipid profiles and the liver function in overweight and obese men: A randomized, double-blinded, placebo-control trial	No funcional	Green tea and obesity
Green Tea Ameliorates Hyperglycemia by Promoting the Translocation of Glucose Transporter 4 in the Skeletal Muscle of Diabetic Rodents	No funcional	Green tea and obesity
Green tea polyphenols reduced fat deposits in high fat-fed rats via erk1/2-PPAR γ -adiponectin pathway	No funcional	Green tea and obesity
Green tea extract prevents the development of nonalcoholic liver steatosis in rats fed a high-fat diet	No funcional	Green tea and obesity
Green tea polyphenols ameliorate non-alcoholic fatty liver disease through upregulating AMPK activation in high fat fed Zucker fatty rats	No funcional	Green tea and obesity
Green Tea Extract Rich in Epigallocatechin-3-Gallate Prevents Fatty Liver by AMPK Activation via LKB1 in Mice Fed a High-Fat Diet	No funcional	Green tea and obesity
Effects of green tea and its epigallocatechin (EGCG) content on body weight and fat mass in humans: a systematic review	No funcional	Green tea and obesity
Green tea supplementation improves oxidative stress biomarkers and modulates IL-6 circulating levels in obese women	No funcional	Green tea and obesity
Dietary supplements for obesity	No funcional	Garcinia cambogia and obesity
Effect of orlistat alone or in combination with Garcinia cambogia on visceral adiposity index in obese patients	No funcional	Garcinia cambogia and obesity
The Exploration of Natural Compounds for Anti-Diabetes from Distinctive Species Garcinia linnii with Comprehensive Review of the Garcinia Family	Enfocado en diabetes y habla de la familia garcinia en general	Garcinia cambogia and obesity
Review: Evidence-based Clinical Research of Anti-obesity Supplements in Japan	No funcional	Garcinia cambogia and obesity

Selected Physiological Effects of a Garcinia Gummi-Gutta Extract in Rats Fed with Different Hypercaloric Diets	Estudio en ratas	Garcinia cambogia and obesity
A Systematic Review of Dietary Supplements and Alternative Therapies for Weight Loss	Suplementos en general, contenido no funcional	
Hypolipemic Effect of Garcinia cambogia in Obese Women	Contenido no funcional	
Garcinia Cambogia Improves High-Fat Diet-Induced Glucose Imbalance by Enhancing Calcium/CaMKII/AMPK/GLUT4-Mediated Glucose Uptake in Skeletal Muscle	Enfocado en diabetes	
Antioxidant properties and phenolic composition of "Composed Yerba Mate	Yerba mate compuesta	Yerba mate and biological activity
Effects of in vitro digestion and in vitro colonic fermentation on stability and functional properties of yerba mate (<i>Ilex paraguariensis</i> A. St. Hil.) beverages	No funcional	Yerba mate and biological activity
Computational Ranking of Yerba Mate Small Molecules Based on Their Predicted Contribution to Antibacterial Activity against Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Actividad antibacteriana	Yerba mate and biological activity
The Influence of Plant Material Enzymatic Hydrolysis and Extraction Conditions on the Polyphenolic Profiles and Antioxidant Activity of Extracts: A Green and Efficient Approach.	No funcional	Yerba mate and biological activity
Optimizing the extraction of bioactive compounds from pu-erh tea (<i>Camellia sinensis</i> var. <i>assamica</i>) and evaluation of antioxidant, cytotoxic, antimicrobial, antihemolytic, and inhibition of α -amylase and α -glucosidase activities	No funcional	Yerba mate and biological activity
Yerba mate (<i>Ilex paraguariensis</i> , A. St.-Hil.) de novo transcriptome assembly based on tissue specific genomic expression profiles	No funcional	Yerba mate and biological activity
Concentration of biologically active compounds extracted from <i>Ilex paraguariensis</i> St. Hil. by nanofiltration	No funcional	Yerba mate and biological activity
Lipid-lowering effects of standardized extracts of <i>Ilex paraguariensis</i> in high-fat-diet rats	No funcional	Yerba mate and biological activity
Analysis of radioprotection and antimutagenic effects of <i>Ilex paraguariensis</i> infusion and its component rutin	No funcional	Yerba mate and biological activity
A Review of the Role of Green Tea (<i>Camellia sinensis</i>) in Antiphotaging, Stress Resistance,	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and

Neuroprotection, and Autophagy		biological activity
GC-MS biocomponents characterization and antibacterial potency of ethanolic crude extracts of <i>Camellia sinensis</i>	Potencial antimicrobiano	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Comparative Transcriptome and Phytochemical Analysis Provides Insight into Triterpene Saponin Biosynthesis in Seeds and Flowers of the Tea Plant (<i>Camellia sinensis</i>)	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Saponins from <i>Camellia sinensis</i> Seeds Stimulate GIP Secretion in Mice and STC-1 Cells via SGLT1 and TGR5	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Biochemical characterization of specific Alanine Decarboxylase (AlaDC) and its ancestral enzyme Serine Decarboxylase (SDC) in tea plants (<i>Camellia sinensis</i>)	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Biochemical and molecular analysis of <i>Camellia sinensis</i> (L.) O. Kuntze tea from the selected P/11/15 clone	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Characterizing relationship between chemicals and in vitro bioactivities of teas made by six typical processing methods using a single <i>Camellia sinensis</i> cultivar, Meizhan	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Metabolism of Gallic Acid and Its Distributions in Tea (<i>Camellia sinensis</i>) Plants at the Tissue and Subcellular Levels	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
An Appraisal of Drug-Drug Interactions with Green Tea (<i>Camellia sinensis</i>)	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Ecophysiological traits differentially modulate secondary metabolite accumulation and antioxidant properties of tea plant [<i>Camellia sinensis</i> (L.) O. Kuntze]	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Genoprotection and genotoxicity of green tea (<i>Camellia sinensis</i>): Are they two sides of the same redox coin?	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Green Extraction of Antioxidant Polyphenols from Green Tea (<i>Camellia sinensis</i>)	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Flavonoids from <i>Camellia sinensis</i> (L.) O. Kuntze seed ameliorates TNF- α induced insulin resistance in HepG2 cells	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
The galloyl catechins contributing to main antioxidant capacity of tea made from <i>Camellia sinensis</i> in China	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity

Nutrition Supplements to Stimulate Lipolysis: A Review in Relation to Endurance Exercise Capacity	No funcional	Garcinia cambogia and biological activity
Antihyperlipidemic and antioxidant activities of the ethanolic extract of <i>Garcinia cambogia</i> on high fat diet-fed rats	No funcional	Garcinia cambogia and biological activity
Improved LC-MSn characterization of hydroxycinnamic acid derivatives and flavonols in different commercial mate (<i>Ilex paraguariensis</i>) brands. Quantification of polyphenols, methylxanthines, and antioxidant activity (cuantficaciion)	No funcional	Yerba mate and biological activity
Elemental and Speciation Analyses of Different Brands of Yerba Mate (<i>Ilex paraguariensis</i>)	No funcional	Yerba mate and toxicity
Plant growth, nutrients and potentially toxic elements in leaves of yerba mate clones in response to phosphorus in acid soils	No funcional	Yerba mate and toxicity
Frequency of micronucleus in oral epithelial cells after exposure to mate-tea in healthy humans	No funcioanl	Yerba mate and toxicity
Data on quantification of PAHs and elemental content in dry <i>Camellia sinensis</i> and herbal tea	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and toxicity
Hepatotoxicity by Dietary Supplements: A Tabular Listing and Clinical Characteristics	No funcional	Garcinia cambogia and toxicity
Development and Validation of an Analytical Method to Quantitate Hydroxycitric Acid, the Key Constituent in <i>Garcinia cambogia</i> Extract, in Rodent Plasma and Fetus	No funcional	Garcinia cambogia and toxicity
The Bioactive Potential of Functional Products and Bioavailability of Phenolic Compounds	No funcional	<i>Ilex paraguariensis</i> and components
Characteristics of Free Amino Acids (the Quality Chemical Components of Tea) under Spatial Heterogeneity of Different Nitrogen Forms in Tea (<i>Camellia sinensis</i>) Plants	No funcional	Garcinia cambogia and components
Liposome-Mediated Inhibition of Inflammation by Hydroxycitrate	No funcional	Garcinia cambogia and components
Metabolomics reveals the mechanism of (-)-hydroxycitric acid promotion of protein synthesis and inhibition of fatty acid synthesis in broiler chickens	No funcional	Garcinia cambogia and components

Artículos de base de datos Medline descartados en segundo filtro		
Títulos de los artículos descartados	Motivo de descarte	Palabras claves utilizadas
Association between consumption of yerba mate and lipid profile in overweight women	Repetitivo	Ilex paraguariensis and obesity
Efficacy of Ilex paraguariensis versus Placebo on Lipid Profile in Randomized Clinical Trial: A Systematic Review and Meta-analysis	No funcional	Ilex paraguariensis and obesity
Uso concomitante de la infusión de Ilex paraguariensis (mate) durante el tratamiento antirretroviral con Atripla (emtricitabina, efavirenz y tenofovir disoproxil fumarato). Reporte de caso	No funcional	Ilex paraguariensis and obesity
Qualitative and quantitative determination of the effective components of the plants in different herbal slimming products in Turkey by HPLC	No funcional	Ilex paraguariensis and obesity
Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) in "Yerba Mate" (Ilex paraguariensis) Fractions	No funcional	Yerba mate and toxicity
Toxic and nutrient elements in yerba mate (Ilex paraguariensis)	Contenido repetitivo	Yerba mate and toxicity
Green tea extract with polyethylene glycol-3350 reduces body weight and improves glucose tolerance in db/db and high-fat diet mice	Té verde con polietilenglicol-3350	Camellia sinensis and obesity
Effects of green tea extract supplementation and endurance training on irisin, pro-inflammatory cytokines, and adiponectin concentrations in overweight middle-aged men	No funcional	Camellia sinensis and obesity
The anti-obesity and health-promoting effects of tea and coffee	No funcional	Camellia sinensis and obesity
Pathogenic Effects and Potential Regulatory Mechanisms of Tea Polyphenols on Obesity	No funcional	Camellia sinensis and obesity
Green tea supplementation upregulates uncoupling protein 3 expression in severe obese women adipose tissue but does not promote weight loss	No funcional	Camellia sinensis and obesity
Influence of diet supplementation with green tea extract on drug-metabolizing enzymes in a mouse model of monosodium glutamate-induced obesity	No funcional	Camellia sinensis and obesity
Green tea extract activates AMPK and ameliorates white adipose tissue metabolic dysfunction induced by obesity	Contenido repetitivo	Camellia sinensis and obesity
Decaffeinated green and black tea polyphenols	No funcional	Camellia

decrease weight gain and alter microbiome populations and function in diet-induced obese mice		sinensis and obesity
Green tea polyphenol extract in vivo attenuates inflammatory features of neutrophils from obese rats	No funcional	Camellia sinensis and obesity
Structural Characteristics and Hypolipidemic Activity of Theabrownins from Dark Tea Fermented by Single Species Eurotium cristatum PW-1	No funcional	Camellia sinensis and obesity
Epigallocatechin Gallate as an anti-obesity therapeutic compound: an in silico approach for structure-based drug designing	No funcional	Camellia sinensis and obesity
The regulation effect of EGCG ³ Me phospholipid complex on gut flora of a high-fat diet-induced obesity mouse model	Contetido repetitivo	Camellia sinensis and obesity
Aqueous green tea infusion extracted by ultrasonication method, but not by conventional method, facilitates GLUT4 membrane translocation in adipocytes which potently ameliorates high-fat diet-induced obesity	No funcional	Camellia sinensis and obesity
Neurochemical and behavioral effects of green tea (<i>Camellia sinensis</i>): a model study	No funcional	Camellia sinensis and obesity
Oxidized tea polyphenols prevent lipid accumulation in liver and visceral white adipose tissue in rats	Contenido repetitivo	Camellia sinensis and obesity
Systematic review of green tea epigallocatechin gallate in reducing low-density lipoprotein cholesterol levels of humans	Contenido repetitivo	Camellia sinensis and obesity
Pomegranate and green tea extracts protect against ER stress induced by a high-fat diet in skeletal muscle of mice	No funcional	Camellia sinensis and obesity
Aqueous extract of post-fermented tea reverts the hepatic steatosis of hyperlipidemia rat by regulating the lipogenic genes expression and hepatic fatty acid composition	Contenido repetitivo	Camellia sinensis and obesity
Green tea polyphenols ameliorate metabolic abnormalities and insulin resistance by enhancing insulin signalling in skeletal muscle of Zucker fatty rats	Contenido repetitivo	Camellia sinensis and obesity
Mechanisms of Body Weight Reduction by Black Tea Polyphenols	No funcional	Camellia sinensis and obesity
Garcinia Cambogia, Diabetic Ketoacidosis, and Pancreatitis	No funcional	Garcinia cambogia and

		obesity
Identification and quantification of adulteration in <i>Garcinia cambogia</i> commercial products by chromatographic and spectrometric methods	No funcional	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
Evaluation of Natural Product Compositions for Appetite Suppression	Contenido repetitivo	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
Gut microbiota Modulated by Probiotics and <i>Garcinia cambogia</i> Extract Correlate with Weight Gain and Adipocyte Sizes in High Fat-Fed Mice	No funcional	<i>Garcinia cambogia</i> and obesity
Authentication of yerba mate according to the country of origin by using Fourier transform infrared (FTIR) associated with chemometrics	No funcional	<i>Ilex paraguariensis</i> and components
Transfer of pesticides to the brew during mate drinking process and their relationship with physicochemical properties	No funcional	<i>Ilex paraguariensis</i> and chemical
Optimisation of extraction methods and quantification of benzo[a]pyrene and benz[a]anthracene in yerba maté tea by isotope dilution mass spectrometry	No funcional	<i>Ilex paraguariensis</i> and chemical
Evidence of noncovalent complexes in some natural extracts: Ceylon tea and mate extracts	No funcional	<i>Ilex paraguariensis</i> and chemical
Theanine: the unique amino acid in the tea plant as an oral hepatoprotective agent	Enfocado en hepatoproteccion	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Coumaroyl Flavonol Glycosides and More in Marketed Green Teas: An Intrinsic Value beyond Much-Lauded Catechins	Enfocado en hepatoproteccion	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Development of nano-encapsulated green tea catechins: Studies on optimization, characterization, release dynamics, and in-vitro toxicity	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Cellular Defensive Mechanisms of Tea Polyphenols: Structure-Activity Relationship	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Influencing Factors on the Physicochemical Characteristics of Tea Polysaccharides	Contenido repetitivo	<i>Camellia sinensis</i> and biological activity
Effect of purity of tea polysaccharides on its antioxidant and hypoglycemic activities	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> and

		biological activity
Thermodynamic and computational analyses reveal the functional roles of the galloyl group of tea catechins in molecular recognition	No funcional	Camellia sinensis and biological activity
Factors influencing the antifolate activity of synthetic tea-derived catechins	Actividad antitumoral	Camellia sinensis and biological activity
A Review on the Biological Activity of Camellia Species	No funcional	Camellia sinensis and biological activity
Assessment of Bioautography and Spot Screening of TLC of Green Tea (Camellia) Plant Extracts as Antibacterial and Antioxidant Agents	No funcional	Camellia sinensis and biological activity
Development of a Rapid and Simple Method to Remove Polyphenols from Plant Extracts	No funcional	Camellia sinensis and biological activity
Insights on the formulation of herbal beverages with medicinal claims according with their antioxidant properties	No funcional	Camellia sinensis and biological activity

Artículos de base de datos ACS descartados en segundo filtro		
Títulos de los artículos descartados	Motivo de descarte	Palabras claves utilizadas
Direct Interaction of Garcinol and Related Polyisoprenylated Benzophenones of Garcinia cambogia Fruits with the Transcription Factor STAT-1 as a Likely Mechanism of Their Inhibitory Effect on Cytokine Signaling Pathways	Potencial actividad anticancerígena	Garcinia cambogia
Natural Products with Anti-obesity Effects and Different Mechanisms of Action	Plantas en general	Garcinia cambogia
Food Components in Health Promotion and Disease Prevention	No funcional	Garcinia cambogia
Garcinol and Related Polyisoprenylated Benzophenones as Topoisomerase II Inhibitors: Biochemical and Molecular Modeling Studies	Potencial actividad anticancerígena	Garcinia cambogia

Plant Resources, Chemical Constituents, and Bioactivities of Tea Plants from the Genus <i>Camellia</i> Section <i>Thea</i>	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> , and components and obesity
Modulation of Glucose Metabolism by Leaf Tea Constituents: A Systematic Review of Recent Clinical and Pre-clinical Findings	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> , and components and obesity
Metabolic Profiling for Evaluating the Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitory Potency of Diverse Green Tea Cultivars and Determining Bioactivity-Related Ingredients and Combinations	Uso en diabetes específicamente	<i>Camellia sinensis</i> , and components and obesity
Theflavins and Theasinensin A Derived from Fermented Tea Have Antihyperglycemic and Hypotriacylglycerolemic Effects in KK-Ay Mice and Sprague–Dawley Rats	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> , and components and obesity
Green and Black Tea Phenolics: Bioavailability, Transformation by Colonic Microbiota, and Modulation of Colonic Microbiota	Contenido repetitivo	<i>Camellia sinensis</i> , and components and obesity
Chemical Composition, Plant Secondary Metabolites, and Minerals of Green and Black Teas and the Effect of Different Tea-to-Water Ratios during Their Extraction on the Composition of Their Spent Leaves as Potential Additives for Ruminants	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> , and components and obesity
Profiling of Branched Fatty Acid Esters of Hydroxy Fatty Acids in Teas and Their Potential Sources in Fermented Tea	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> , and components and obesity
Preventive Efficiency of Green Tea and Its Components on Nonalcoholic Fatty Liver Disease	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> , and components and obesity
Dietary (–)-Epigallocatechin-3-gallate Supplementation Counteracts Aging-Associated Skeletal Muscle Insulin Resistance and Fatty Liver in Senescence-Accelerated Mouse	Contenido repetitivo	<i>Camellia sinensis</i> , and components and obesity
Digestive Property of Plant-Based Japanese Foods	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> , and components and obesity
Toward Personalized Nutrition: Comprehensive Phytoprofilng and Metabotyping	No funcional	<i>Camellia sinensis</i> , and components and obesity

Impact of Polyphenols and Polyphenol-Rich Dietary Sources on Gut Microbiota Composition	Accion antimicrobiana, polifenos en general	Camellia sinensis, and components and obesity
Chlorogenic Acids in Cardiovascular Disease: A Review of Dietary Consumption, Pharmacology, and Pharmacokinetics	Enfermedad cardiovascular	Camellia sinensis, and components and obesity
Prebiotic Properties of Green and Dark Tea Contribute to Protective Effects in Chemical-Induced Colitis in Mice: A Fecal Microbiota Transplantation Study	No funcional	Camellia sinensis, and components and obesity
Overview of Metabolism and Bioavailability Enhancement of Polyphenols	No funcional	Camellia sinensis, and components and obesity
Discovery and Targeted Isolation of Phenylpropanoid-Substituted Ester-Catechins Using UPLC-Q/TOF-HRMS/MS-Based Molecular Networks: Implication of the Reaction Mechanism among Polyphenols during Green Tea Processing	No funcional	Camellia sinensis, and components and obesity
Role of the Microbiome in Mediating Health Effects of Dietary Components	No funcional	Camellia sinensis, and components and obesity
Theaflavin TF3 Relieves Hepatocyte Lipid Deposition through Activating an AMPK Signaling Pathway by targeting Plasma Kallikrein	Contenido repetitivo	Camellia sinensis, and components and obesity
Role and Mechanism of Theaflavins in Regulating Skeletal Muscle Inflammation	(Musculo esqueletico)	Camellia sinensis, and components and obesity
Effect of Natural Polyphenols on CYP Metabolism: Implications for Diseases	No funcional	Camellia sinensis, and components and obesity
All Polyphenols Are Not Created Equal: Exploring the Diversity of Phenolic Metabolites	No funcional	Camellia sinensis, and components and obesity
Dietary Phenolic Compounds Selectively Inhibit the Individual Subunits of Maltase-Glucoamylase and Sucrase-Isomaltase with the Potential of Modulating Glucose Release	No funcional	Camellia sinensis, and components and obesity

Unraveling the Roles of Protein Kinases in Autophagy: An Update on Small-Molecule Compounds for Targeted Therapy	No funcional	Camellia sinensis, and components and obesity
Characterized Polysaccharides from Green Tea Inhibited Starch Hydrolysis and Glucose Intestinal Uptake by Inducing Microstructural Changes of Wheat Starch	No funcional	Camellia sinensis, and components and obesity
Therapeutic Potential of Quercetin: New Insights and Perspectives for Human Health	No funcional	Camellia sinensis, and components and obesity
Importance of the Nucleophilic Property of Tea Polyphenols (Importancia de la propiedad nucleófila de los polifenoles del té)	No funcional	Camellia sinensis, and components and obesity
Daily Intake of Chlorogenic Acids from Consumption of Maté (Ilex paraguariensis A.St.-Hil.) Traditional Beverages	No funcional	Ilex paraguariensis AND components AND obesity
Design of Small Molecule Autophagy Modulators: A Promising Druggable Strategy	No funcional	Ilex paraguariensis AND components AND obesity
Distribution of Major Chlorogenic Acids and Related Compounds in Brazilian Green and Toasted Ilex paraguariensis (Maté) Leaves	No funcional	Ilex paraguariensis AND components AND obesity
Ionic Liquids as Additives for Extraction of Saponins and Polyphenols from Mate (Ilex paraguariensis) and Tea (Camellia sinensis)	No funcional	Camellia sinensis, and components and obesity
Maté (Ilex paraguariensis) Toasting Causes Chlorogenic Acids to Degrade and Incorporate into the Backbone of Melanoidins, Contributing to Their Antioxidant Activity	No funcional	Ilex paraguariensis AND components AND obesity