

11213 5



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION**
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCONCENTRALIZADO

**"ESTUDIO CLINICO ALEATORIO DOBLE CIEGO,
CONTROLADO CON PLACEBO, PROSPECTIVO Y
PARALELO PARA APROBAR EL EFECTO DE
SIBUTRAMINA DE 10 MG UID EN EL TRATAMIENTO
DE PACIENTES HIPERTENSOS CON SOBREPESO"**



DIRECCION DE ENSEANZA

PRESENTA:
DR. LUIS MANUEL FELIX GARCIA
TUTOR:

DR. GUILLERMO FANGHANEL SALMON
COTUTOR:

DRA. EULALIA VALDES LIAZ

PROFESOR TITULAR DE CURSO:
DR. GUILLERMO FANGHANEL SALMON

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



MEXICO, D.F. SEPTIEMBRE DEL 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A MIS PADRES POR SU ESFUERZO Y APOYO.

A MI ESPOSA POR SU CONFIANZA Y CARÍÑO

A MIS HIJOS POR SER ORIGEN DE ESPERANZA E INSPIRACIÓN.

TESTS CON
FALLA DE ORIGEN

AL MAESTRO QUE ME HA DADO SU CONFIANZA Y AMISTAD.

DR. GUILLERMO FANGHANEL SALMON.

PROFESOR TITULAR DE EL CURSO

A LA DOCTORA EULALIA VALDEZ LIAZ

QUE SIEMPRE ME BRINDO UNA RESPUESTA A CADA PREGUNTA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE

I -Introducción y Marco Teórico	2
1) Definición de Obesidad	2
2) Fisiopatología y Etiopatogenia	3
3) Neurotransmisores	11
4) Factores Genético	14
5) Epidemiología	16
B) Hipertensión	17
1)Epidemiología	19
2)Etiología	20
3) Fisiopatología	21
4) Papel Del Acido Nítrico En La Fisiopatología Vascular	25
5) Activación De la Síntesis Del ON En La Célula Endotelial	27
6) Consecuencias Fisiopatológicas De la reactividad Vasomotora Dependiente	
7) Del endotelio dañado	29
C) Inhibidores de La recaptura De Serotonina	31
1) Sibutramina	33
D) Hipertensión y obesidad	36
II Objetivo general	37
II Objetivo Específico	37
IV Planteamiento de el problema	38
V Hipotesis: nula E Hipotesis Alternativa	39
VI Material y Método	40

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A) Criterios de Inclusión	41
B) Criterios de No inclusión	42
C) Criterios De Exclusión, Tamaño de la Muestra, universo de Trabajo	
D) Descripción Variables	44
F) Definiciones Operacionales de La variable	46
G) Análisis estadísticos	55
H) Estrategias de el Estudio	55
I) Recursos, Consideraciones Éticas	57
VII Resultados	57
VII Conclusión	63

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1

INTRODUCCIÓN Y MARCO TEORICO

DEFINICIÓN DE OBESIDAD

La obesidad se considera como el exceso de peso debido a la acumulación de grasa

La forma más común para determinar si una persona tiene sobrepeso es el índice de masa corporal (IMC). En general, se considera que un peso deseable de acuerdo a la talla está dado por un índice de masa corporal de 19 a 25 K/m² (1, 2) Un paciente se considera obeso si su índice de masa corporal es mayor a 30 K/m² aunque en algunos casos se considera obesos a los pacientes con IMC mayores a 27 K/m², particularmente en personas de estatura por debajo de 1 60 m Otras definiciones de obesidad se basan en el exceso del peso respecto a un peso "ideal" marcado por las tablas del Metropolitan Insurance Company y consideran obesidad a un exceso de peso superior al 20% en mujeres y a 24% en hombres

La obesidad se debe a la acumulación de grasa En los hombres obesos el peso de la grasa comprende más del 20% del peso corporal total y en las mujeres obesas más de un 30% K/m²

Los análisis cuantitativos nos demuestran que existen variaciones de la composición corporal en función de la edad, sexo, y actividad física Como ejemplo una persona a los 25 años tiene un 15 % de su peso como tejido graso,

mientras que a los 75 años y manteniendo un peso similar, tiene un 30 % como tal, a expensa de una disminución de la masa muscular magra formada por tejido muscular y hueso. Teniendo en cuenta lo anterior también podemos definir la obesidad como un síndrome clínico caracterizado por un aumento de la proporción de el tejido adiposo en relación con el peso corporal total.(3)

FISIOPATOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

Consideraremos en primer lugar al tejido adiposo como un ente dinámico el cual cuenta con un metabolismo dinámico así como su función endocrina pues secreta múltiples sustancias consideradas como factores y otras ya catalogadas como hormona

La leptina descubierta en 1994 por clonación de el tejido adiposo de el ratón ob/ob que tiene la inhabilidad de producir leptina representa una de las hormonas más importantes en el metabolismo de el paciente obeso. Entre sus propiedades se incluyen las siguientes

- Homeostasis de la energía
- Angiogénesis y proliferación celular
- Función inmune.
- Reproducción
- Secreción y acción de la insulina

Esta hormona, se produce en la célula adiposa e interviene en la inducción de la saciedad, en situaciones de liberación temporal posterior a la alimentación. Es un análogo de el gen *ob* responsable en parte de la obesidad y la diabetes tipo 2 en ratones *ob/ob*.

La leptina regula la función de los canales de K-ATP sensibles en las células beta con estimulación de las cinasas fosfoinositidina que es el mediador de la estimulación de los canales de K-ATP sensibles es decir que ocasiona una hiperestimulación de la célula beta.

La leptina regula la actividad de la fosfodiesterasa 3B en la célula beta, causando una disminución en la secreción de insulina, disminuyendo los niveles de AMP. Es una acción semejante a la realizada por la propia insulina disminuyendo los niveles de AMPc.

Regula el metabolismo de la glucosa a nivel hepático, a la administración de leptina por ocho días en el 3er ventrículo se encontró que

- a) Se incrementa la disponibilidad de glucosa así como la sensibilidad a la insulina
- b) Disminuye la salida de glucosa hepática
- c) No hay cambio en la masa grasa total
- d) Son cambios que ocurren independientemente a cambios en el peso
- e) Aumenta la gluconeogénesis
- f) Disminuye la glucólisis
- g) Disminuye la síntesis de ácidos grasos
- h) Incrementa el gasto energético

La leptina incrementa la toma de energía, debido a su semejanza con la insulina ya que ambas incrementan los niveles de los niveles en respuesta a la obesidad, ambas son dependientes de el alimento, ambas entran al núcleo arcuato de el hipotálamo y tienen influencia en 2 neurotransmisores como el neuropéptido Y (NY) y la proopiomelanocortina (POMC) El neuropéptido Y lo incrementa y la proopiomelanocortina la disminuye.

La leptina también disminuye los niveles de proinsulina, por disminución de el RNA mensajero por inhibición de las hormonas insulínótropas peptídica semejante al glucagón (GLP-1) encargada de aumentar la secreción de insulina dependiente de glucosa (4,5,6,7)

El papel de los receptores adrenérgicos en la obesidad descrito por Kentaro Yamada, quien propone la identificación de dos loci polimórficos en la región superior de el gen beta 2, una sustitución de T → C en el codon 47 y T → C en el 20, ambos tanto el 47 como el 20 asociado en sujetos con obesidad, hipertrigliceridemia y diabetes. Por otra parte se reporta que un polimorfismo amino-terminal de el gen de el receptor adrenérgico beta 2 el que se encuentra envuelto en la patogénesis molecular de la obesidad e hipertrigliceridemia.

El receptor adrenérgico tipo 3 expresado en el tejido adiposo pardo de los mamíferos inferiores, interviene en los efectos lipolíticos y termogénicos de las catecolaminas así como la innervación simpática. Este receptor se expresa

primordialmente en la grasa visceral humana donde median la lipólisis y el gasto energético

Este aumento de la lipólisis de la grasa visceral libera directamente al hígado ácidos grasos no esterificados (NEFA), que inhibe los efectos de la insulina sobre el metabolismo hepático de la glucosa , ocasionando hiperinsulinemia, reduciendo la captación de glucosa en el músculo estriado

Por lo tanto las mutaciones de el receptores beta 3, reducen el gasto energético, las mutaciones más frecuentes son sustitución de TGG → CGG en el residuo 64.(8,9)

Se ha encontrado que el tejido adiposo visceral tiene mayor actividad metabólica que el periférico, con gran recambio de triglicéridos y liberación de NEFA, esto es secundario a su generosa vascularización, la inervación simpática densa y el gran número de receptores beta-3 los NEFA también inhiben la extracción hepática de insulina agravando la hiperinsulinemia

Entre los estudios genéticos mas interesantes resaltan los encaminados a las proteínas desacopladoras (10,11,12), las cuales son transportadoras de la membrana mitocondrial envueltas en la disipación del gradiente electroquímico de protones con liberación de energía y calor, cuyo mayores reguladores son sistema nervioso simpático (vía norepinefrina y AMPc), hormona tiroidea, ligandos PPAR gamma, dividiéndose en 3: UCP1 expresado únicamente en grasa café, UCP2 que es expresada mas general (widely) y UCP3 en músculo esquelético. UCP2 59% homólogo a UCP1,

y UCP3 en 73% a UCP2, UCP2 y 3 expresados en el cromosoma 11, UCP2 importante en el metabolismo basal y su polimorfismo en el punto de mutación del exón 4 y 8, disminuye su acción. Por lo tanto disminución de la termogénesis y con esto coopera al desarrollo de obesidad.

La expresión genética de UCP3 correlaciona negativamente con IMC y positivamente con gasto energético en reposo, UCP2 aumenta hasta un 58% con la pérdida activa de peso, mientras que relacionado con la UCP1 se encuentran los retinoides (derivados de vitamina A, jugando un papel importante en la proliferación celular predominantemente en la grasa café).

Otra alteración genética recientemente documentada es la afección a nivel de genes de receptores para melanocortina-4 (MCR-4) (10,11,12), implicada en la regulación del peso con una forma dominante en la obesidad. Es una proteína G acopladora de 7 receptores transmembrana con alta expresión en el hipotálamo reportándose que una delección en 4-bp en el codón 211 resulta en una proteína truncada en el 5to dominio transmembrana del receptor, lo que se ha asociado a hiperfagia, hiperinsulinemia, hiperglucemia, y de la línea del crecimiento, teniendo aparentemente un papel en la regulación de la saciedad, sin embargo su mutación no es muy frecuente, siendo las más comunes las encontradas en Thr112Met y la Ile137Thr este último encontrado en obesos extremos.

La excesiva acumulación de triglicéridos en el tejido adiposo se produce cuando el equilibrio calórico es netamente positivo. La obesidad no es posible en otras circunstancias pues obedece a las leyes físicas pues la materia no se crea ni se destruye solo se transforma. Sin embargo, este cuadro clínico no es consecuencia a veces de un proceso perfectamente delimitado, si no que puede ser la manifestación final de una serie de mecanismos que dan lugar a una ganancia calórica neta. En algunos casos, el excesivo aporte de nutrientes es el factor primordial, en otros lo es la disminución de el gasto energético,, debido a una vida excesivamente sedentaria

El modelo de equilibrio nutrimental consta de 4 componentes básicos: Un controlador localizado en el cerebro, un sistema controlado compuesto de ingestión , digestión, absorción y almacenamiento y metabolismo de los nutrimentos en los alimentos, señales de retroalimentación que informen al cerebro al cerebro (controlador) a cerca de el sistema controlado y mecanismos eferentes de control que modulan la ingestión de alimentos y el gasto de energía

Los alimentos en una dieta normal proporciona un equivalente de 1500 a 3 500 Kcal/día, de acuerdo a edad, genero, sexo, talla y actividad de el paciente. Una persona que ingiere una dieta de 2000 Kcal de la cual 40 % son carbohidratos, tomará cada día una cantidad de los mismos comparables con la totalidad de los depósitos en el cuerpo. En cambio la ingestión de proteínica diaria promedio es solo un poco mas de 1 % de las reservas totales. Por lo tanto los estudios de equilibrio nutrimental en los animales de experimentación, los cambios

de un día para otro en el equilibrio de los carbohidratos, afectan de manera recíproca la ingestión de los mismos en los días subsiguientes. En los animales si el equilibrio de los carbohidratos es positivo; es decir, si en un día se ingiere, más de lo que se oxida, al día siguiente se tomarán menos. A la inversa cuando este balance es negativo en un día determinado, el animal ingiere más carbohidratos al día siguiente. En cuanto a las grasas la relación día con día entre su equilibrio y su ingestión es muy débil. Estos hallazgos se han identificado también en humanos, cuyas reservas de carbohidratos disminuye de manera abrupta o quenas la grasa de la dieta se reemplaza por grasa indigerible. La oxidación de los carbohidratos se puede valorar a partir de el consumo de oxígeno O_2 producido y de CO_2 . La relación entre el CO_2 producido y el O_2 utilizado es el índice de intercambio respiratorio o coeficiente respiratorio. La oxidación de los carbohidratos tiene un coeficiente respiratorio de 1.0 y la grasa uno de 0.7 % por lo que mientras mayor sea el coeficiente respiratorio mayor es la cantidad de carbohidratos que se oxidan (13)

Existen 2 vías principales para la absorción de los alimentos en el intestino

- 1 la primera vía para la absorción de nutrientes a través de el tracto intestinal e implica el transporte facilitado de la glucosa y de los aminoácidos grasos de cadena corta. Estos nutrientes ingresan a la vena porta en camino hacia el hígado desde el lado mucoso de el intestino. Los nutrientes ingresan al cuerpo (sistema controlado) Se pueden almacenar o convertirse en calor mediante el metabolismo utilizado para el trabajo. Además pequeñas cantidades de energía se

excretan por la orina como urea y ácido úrico, productos finales de el metabolismo Y de los aminoácidos y de los ácidos nucleicos

2. La segunda vía de absorción desde el intestino es a través de los vasos quilíferos , los cuales transportan los triglicéridos que las células intestinales han empaquetado en los quilomicrones. Estos últimos ingresan a la circulación venosa y se depuran en la periferia mediante la hidrólisis de triglicéridos catalizada por la enzima protein -lipasa, los ácidos grasos liberados por la protein - lipasa ingresan a la célula grasa en donde se esterifican con 3- fosfato glicerol para formar triacil gliceroles. La insulina incrementa la actividad de la protein lipasa y el ingreso de la glucosa la célula grasa para formar 3 - fosfato glicerol. La hidrólisis de el triacilglicerol almacenado se activa a través de los receptores de superficie, por acción de varias hormonas de las cuales la más importante es la adrenalina. Ésta y la noradrenalina interactúan con el receptor adrenérgico β para activar la proteína G estimulantes, misma que a su vez estimula a la adenilato ciclasa para formar AMP cíclico (cAMP). El cAMP activa a la proteín cinasa A, la cual activa a la lipasa sensible a hormonas, la etapa limitante de la velocidad en la hidrólisis del triacilglicerol, para liberara ácidos grasos libres y glicerol de la célula grasa (14)

Además de su participación en el almacenamiento de la grasa y en la liberación de ácidos grasos, el tejido adiposo también funciona como órgano secretorio ya que sintetiza y libera protein lipasa, adiposina o factor

D de el complemento, la cual participa en la vía alterna de la coagulación así mismo convierte los esteroides en estrógenos en mediante aromatización Sintetiza angiotensina, misma que participa en la regulación de la presión de la presión arterial, así como citocina , factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) Finalmente produce leptina cuya carencia en el ratón ob/ob produce obesidad (13,14) se ha descrito la adiponectina un derivado proteínico específico de el tejido adiposo y que recientemente se revelo su efecto antiinflamatorio en los componentes celulares de los vasos, siendo los niveles más bajos en el hombre que en la mujer y en humanos obesos son más bajos que en los no obesos, en diabetes mellitus tipo 2 y en enfermos coronarios. Los estudios recientes demuestran que la reducción en el peso corporal aumenta los niveles de las citoquina protectora, adiponectina y que además sugieren que la adiponectina tiene un control de feedback con el tejido adiposo (15,16).

NEUROTRANSMISORES

Los neurotransmisores implicados en la regulación de la alimentación se pueden dividir en tres grupos 1) los aminoácidos de acción rápida moduladores de los conductos iónicos; 2) las monoaminas de acción más lenta, sobre todo a través de segundos mensajeros, y 3) los péptidos con capacidad para modular a las monoaminas y afectar la ingestión de nutrimentos específicos. El ácido gamma aminobutírico

(GABA) es un aminoácido neurotransmisor de acción rápida con capacidad para incrementar o disminuir la ingestión del alimento según el sitio en que se inyecte

Los neurotransmisores de acción más lenta por lo general implican un segundo mensajero e incluyen la noradrenalina, la serotonina, la dopamina y la histamina. La serotonina proviene del aminoácido dietético triptófano. Existen siete familias de receptores de la serotonina y, a la fecha, se han clonado 14 genes de esta familia. Al parecer sólo 2 o 3 de las 7 familias participan en la alimentación, este neurotransmisor puede incrementar la ingestión de alimento mediante su acción sobre los receptores 5-HT_{1A} de serotonina (5HT_{1A}) en el núcleo del rafe. Cuando la serotonina actúa sobre los receptores posganglionares $5\text{-HT}_{1B/D}$ o 5-HT_{2c} disminuye la ingestión de alimento. En la clínica, los efectos de los medicamentos que incrementan las concentraciones de este neurotransmisor actúan sobre los sitios posganglionares para disminuir la ingestión de alimento.

La noradrenalina puede ya sea disminuir la ingestión de alimento mediante la activación de los receptores adrenérgicos β_2 en la zona periforniceal del hipotálamo, o incrementarla al actuar sobre los receptores adrenérgicos α_2 en el núcleo paraventricular o en el ventromedial. El grado de la activación tónica de los receptores adrenérgicos en el hipotálamo puede ocasionar las diferencias en los depósitos de grasa corporal.

La dopamina participa en los sistemas de recompensa alimentaria, mismos que modulan la ingestión total de alimento basándose en sus valores hedonísticos.

La histamina es la cuarta monoamina que disminuye la ingestión del alimento mediante la activación de sus receptores H_1 en el hipotálamo ventromedial.

Varios péptidos también modulan la ingestión del alimento. La concentración de péptidos en el cerebro es de 0.1 a 1% la de las monoaminas (picogramos por gramo comparados con nanogramos por gramo) El neuropéptido Y, la endorfina β , la dinorfina, la hormona liberadora de hormona del crecimiento, la somatostatina y la galanina estimulan la ingestión de alimento cuando se inyectan en el ventrículo lateral del cerebro o en el núcleo paraventricular. Otros péptidos que incluyen la bombesina, la colescistocinina, la enterostatina, la anorrectina, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la neurotensina, la hormona liberadora de tirotropina y la hormona liberadora de corticotropina, inhiben la alimentación cuando se les inyecta en las mismas regiones cerebrales.

Una hipótesis que puede explicar la función de los neuropéptidos en la ingestión de alimento es la de que modulan la ingestión de tipos específicos de comida. Así, el neuropéptido Y inyectado en el núcleo paraventricular de preferencia incrementa la ingestión de carbohidratos. La hormona liberadora de corticotropina puede ser un modulador importante del consumo comida relacionado con el estrés y suprime de manera específica la ingestión de grasas y, hasta cierto grado, la de los carbohidratos. La infusión de insulina en el tercer ventrículo suprime la ingestión de alimento en los animales que consumen una dieta abundante en carbohidratos, pero no lo hace en aquellos que se alimentan con una dieta escasa en tales nutrimentos (abundante en grasas). La enterotastina disminuye específicamente la ingestión de las grasas, ya sea que el péptido se inyecte en la perifera o en el sistema nervioso central. Estos ejemplos sugieren que una vía de la actividad de estos péptidos puede ser la modulación de componentes específicos del sistema regulador de los nutrimentos individuales y de sus

“apetitos” Este modelo o hipótesis se puede denominar como modelo de alimentación del equilibrio de péptidos específicos de nutrimentos.

La sensación específica de saciedad es un fenómeno clínico mediante el cual al ofrecer a los pacientes una selección de sus alimentos preferidos, incluso uno que acaban de comer, éstos eligen un nuevo alimento, diferente de uno que acaban de comer. El efecto de los péptidos específicos de nutrimento proporciona las bases moleculares de la sensación específica de saciedad. (13,14,17)

FACTORES GENÉTICOS.

La susceptibilidad genética desempeña una función en el mantenimiento de el equilibrio nutrimental y en el desarrollo de la obesidad. Los estudios en familias nucleares, niños adoptados y gemelos sugieren que los genes de susceptibilidad representan aproximadamente un tercio de el riesgo de llegar a ser obeso. La transmisión familiar no genética en ambientes compartidos representan hasta un tercio de la variación y el resto se atribuye a factores ambientales no transmisibles. En los animales se conocen al menos seis genes únicos que producen obesidad

- 1 El primer gen clonado fue el gen agouti de el ratón obeso amarillo dominante. El producto de la transcripción, una proteína de 133 aminoácidos, se sobre expresa en muchos tejidos y, en el ratón transgénico, el gen agouti produce el síndrome de la obesidad mediante la modulación de las interacciones de la hormona estimulante

de los melanocitos (MSH) con su receptor para originar la típica cubierta amarilla y el incremento en la ingestión de alimentos

2. El segundo gen es el de el ratón obeso (ob/ob) La proteína producto de el gen ob llamada leptina, tiene 164 aminoácidos y se produce en s células adiposas a partir de las cuales se secreta para actual en muchos tejidos En el ratón obeso, pero no en el ratón diabético, carente de receptor de la leptina, esta proteína reduce la ingestión de alimentos, incrementa la actividad de el sistema nervioso simpático y elimina la esterilidad La leptina también disminuye el neuropéptido Y (NPY); un péptido cerebral y es posible a que ejerza algunos de sus efectos a través de este neurotransmisor. En los animales y en los seres humanos las concentraciones circulantes de leptina se relacionan directamente con el grado de grasa corporal
- 3 El tercer gen proviene de el ratón FAT, induce un efecto en la carboxipéptidas

Los defectos en el receptor de la leptina representan los mutantes de B/db y fa/fa Existe una variedad de locis cromosómicos diferentes de estos genes únicos que expresan información genética implicada en el desarrollo de la obesidad en animales y en humanos

Menos de el 10% de los hijos de padres delgados son obesos, alrededor de el 50 % de los hijos con un progenitor obeso son obesos y más de el 80% de los hijos cuyos progenitores son obesos presentan obesidad.(14,15)

EPIDEMIOLOGIA

De acuerdo a diversos autores y a la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas la prevalencia de obesidad en México es de alrededor de 30% (18) La obesidad se ha asociado a un incremento en las tasas de mortalidad, a mayor IMC mayor tasa de mortalidad (19 - 20) La obesidad también se relaciona con una mayor incidencia de hipertensión (18, 22), diabetes (23, 24), dislipidemia (25, 26), artropatías (27, 28) y cáncer entre otras enfermedades (7, 16) Los riesgos para la salud producidos por el sobrepeso disminuyen notablemente con reducciones de peso de 5 al 10% en forma sostenida (30, 31)

Las personas con 44.5 Kg (100 lb) tienen un incremento exponencial en la morbilidad y mortalidad comparada con las persona normal La presencia de complicaciones es independiente de el factor de riesgo coronario con un incremento en la mortalidad de los obesos. Esta condición alcanza un nivel critico cuando el sobre peso es mayor de el 60% Los más importante son las muertes súbitas inexplicable, trastornos ventilatorio, congestión circulatoria y limitaciones en la actividad funcional de la vida cotidiana (29)

Factores predisponentes de la obesidad relacionada con la morbilidad y mortalidad Distribución de el tejido adiposo, hipertrofia adipositana,

dislipoproteinemia, actividad de la lipoprotein lipasa, respuesta termogénica a los alimentos Desequilibrio de el sistema nervioso autonómico, recompensa alimentaria hipotalámica incrementada Todos estos factores contribuyen a incrementar la morbilidad y mortalidad. (29)

En los países industrializados como en los europeos la prevalencia de la obesidad es similar a las de otras áreas industrializadas y esta relacionda con la muerte y la hipertensión y represnta un problema mayor particularmente en términos de costo. Los estudios realizados en los paises europeos como Scandinavia sugieren que la obesidad esta relacionada con una baja expectativa de vida.(30).

En pacientes con sobrepeso con un IMC > de 25, se asocia con un incremento en el riesgo de mortalidad total. El riesgo de enfermedad cardiovascular se incrementa alrededor de el 2 % por cada kilo incrementado de peso corporal, cuando se asocia a otros padecimientos como diabetes la morbilidad aumenta (30,31, 32)

HIPERTENSIÓN

DEFINICIÓN .

Se entiende por hipertensión arterial (33,34,35,36,) Aquella enfermedad en la cual se encuentra una elevación de la presión arterial diastólica por arriba de 90 mmHg con elevación o no de la presión sistólica o media

Se deben de demostrara tres hechos fundamentales para dar una identidad definida a la hipertensión arterial

1. La hipertensión arterial es una enfermedad
2. La elevación de la presión diastólica es el hecho clínico fundamental
3. El límite máximo de lo normal es 90 mmHG

La presión arterial resulta de la interacción del volumen y la resistencia y esta relación se expresa en la siguiente fórmula

Presión arterial = Gasto cardíaco X resistencia Periférica

Es decir todo lo que eleva el volumen, eleva la presión; todo lo que eleva la resistencia que se opone al movimiento de este volumen, eleva la presión.

Para la presión sistólica, el volumen y el gasto cardíaco, esto es la cantidad de sangre que expulsan los ventrículos en un minuto, la resistencia que se opone al flujo de la sangre, la elasticidad de la aorta y de los grandes vasos de distribución.

Para la presión diastólica el volumen es el contenido de el sistema circulatorio arterial, esto es el volumen circulante y la resistencia es la capacidad del continente, esto es el tamaño de el sistema arterial; este tamaño es controlado por el tono de la arteriola precapilar, de esta manera la resistencia para la presión arterial diastólica la constituyen la resistencia periférica (arteriolas)

El límite máximo de lo normal es de 90 mmHg Este es un concepto estadístico ya que se ha observado que la presión diastólica en poblaciones

aparentemente sanas no rebasa los 90 mmHg a ninguna edad, excepto muy discretamente en algunos grupo de raza negra americana. Por lo que la hipertensión se definirá como sistólicas ≥ 140 mmHg y para la diastólica ≥ 90 mmhg, sin embargo en algunas poblaciones como en la de los diabéticos esta presión representa ya un riesgo cardiovascular por lo que una de las metas de el tratamiento antihipertensivo será mantener una presión sistólica menor a 120 y diastólica menor a 85.

La hipertensión arterial cobra importancia por tres razones primordiales:

- a) Por su frecuencia
- b) Por la capacidad para producir complicaciones incapacidad
- c) Por su mortalidad

EPIDEMIOLOGIA.

La prevalencia (30,31,33,34,36,37) de la enfermedad aumenta con la edad y es más alta entre negros que entre blancos (18 % para adultos blancos y 26 % para adultos negros. Entre el 20 al 25 % de la población adulta padece hipertensión. En los estudios nacionales de Estados Unidos de América indican que entre las edades de 25 a 34 años afecta al 4 % de los blancos y al 12.5 en la población negra. La asociación con otros factores de riesgo incrementa su prevalencia, sobre todo cuando se asocia a hipercolesterolemia, tabaquismo y obesidad.

ETIOLOGÍA.

Nos referiremos a la presión arterial primaria o esencial.(36,31,38,39,40,41)

- a) Herencia - Se ha observado que la semejanza familiar de los valores de la presión sanguínea entre adultos con parentesco de primer grado es estadísticamente significativa..
- b) Electrolitos a través de la membrana.- Se ha mencionado diversas anomalías de la transferencia y distribución de los electrolitos a través de la membrana celulares en individuos hipertensos y sus familiares. Entre las que figuran el aumento de la permeabilidad pasivas de las membrana de los eritrocitos al sodio y al potasio. Y de el cootransporte de sodio Una disminución de de el cootraspòrrte Na-K y de la salid de sodio sensible a la uabaina
- c) Susceptibilidad de origen genético a los factores ambientales En experimentos realizados en animales se ha logrado comprobar que lasensibilidad a la ingestión de sal es un rasgo genético. Existen informes de que en el hombre puede haber sensibilidad o insensibilidad de origen genético al consumo de sal En las ratas y el hombre se ha observado también cierta susceptibilidad genética a otros factores ambientales como el estrés
- d) Sexo. Parece influir en la frecuencia e intensidad de las enfermedades vasculares hipertensiva, siendo más común entre los hombres que entre las mujeres hasta los 55 años de edad, después de esta edad se invierte la

frecuencia hasta tres veces mayor en la mujer que en el hombre. Las mujeres toleran mejor la hipertensión que los hombres. En especial durante sus años fértiles. Después de la menopausia la mujer no está exenta de los efectos deletéreos de la hipertensión y las complicaciones vasculares suelen ser semejantes.

- e) Edad. Existen múltiples estudios que indican que la hipertensión aumenta con la edad y el ascenso inicia a partir de los 20 años.
- f) Raza. En individuos de raza negra del continente americano y europeo tienden a presentar niveles de hipertensión arterial más altos que los de otras razas y una mayor mortalidad global en todos los valores de la presión arterial.

FISIOPATOLOGÍA

La presión arterial, a diferencia de el gasto cardíaco, permanece relativamente constante en la mayoría de las condiciones normales. Excepto durante períodos muy breves, rara vez se desvía más de ± 25 por 100 al rededor de los niveles normales pero aumenta sostenidamente conforme es mayor la edad.

Los mecanismos que influyen significativamente en la presión arterial, y estos incluyen.

1. Control de la ingestión de líquido y electrolitos, principalmente bajo regulación de el SNC.

- 2 Las vías reflejas con origen en los barorreceptores arterial, para el control inmediato de la de la presión arterial y en los receptores auriculares de baja presión sensible a la distensión , para el control inmediato de el volumen de la presión arterial y en los receptores auriculares de baja presión sensibles a la distensión para el control inmediato del volumen sanguíneo Mediante la secreción de hormona antidiurética (ADH), los nervios simpáticos y el mecanismo y el mecanismo de la sed.
- 3 Las vías hormonales de el sistema renina – angiotensina - aldosterona que controlan la resistencia periférica total y la excreción de agua y electrolitos
4. El mecanismo de desviación de de líquido en el hecho capilar ; para distribuir eternamente los líquidos de los sitios vasculares a los extravasculares
- 5 la contracción y relajación de las paredes vasculares en los extravasculares , sujetas a cambios prolongado de la presión .
6. El fenómeno de presión diuresis renal que creemos es determinante definitiva de el nivel de la presión arterial a largo plazo

Mecanismo que permiten la estabilización rápida de la presión arterial Las fluctuaciones de momento a momento de la presión arterial son estabilizadas por tres tipos de mecanismos generales . a) mecanismos reflejos autónomos , b) mecanismo hormonales y c) propiedades físicas- mecánicas de el sistema vascular

Las áreas reflexógenas más importante para la estabilización e la presión arterial son los reflejos baroreceptores en que intervienen receptores localizados en las paredes vasculares de el seno carotídeo y el cayado aórtico. Los cambios de la presión transmural registrados por estos receptores alteran los impulsos nerviosos aferentes que llegan al centro vasomotor en el bulbo raquídeo, que a su vez producen cambios apropiados en la actividad cardíaca, el tono arterial periférico y la adaptabilidad venosa, para regresar la presión arterial a su nivel de control. Junto, estas dos áreas receptoras pueden lograrse que un cambio de la presión arterial de casi dos terceras partes regresen a su nivel original de control en menos de 20 segundos. Otras áreas reflexógenas identificadas pueden reforzar la potencia global de los reflejos para permitir una compensación de la presión arterial de casi 90 %.

El segundo sistema que controla la presión arterial relativamente rápida es el sistema renina-angiotensina. La renina es secretada por el aparato yuxtaglomerular renal en reacción a un cambio de la presión arterial que actúa a través de la distensión de la pared o de un mecanismo de retroalimentación en el tubulo distal a la actividad nerviosa simpática o al balance negativo de sodio. La angiotensina que aparece en la circulación aparece en cinco sitios importantes.

- I en la corteza suprarrenal, para liberar aldosterona y causar la reabsorción de sodio y agua
- II Directamente sobre el riñón para ejercer el mismo efecto
- III Sobre las venas para aumentar la presión media de llenado circulatorio
- IV Sobre las arteriolas para aumentar la resistencia periférica total

V Sobre el sistema nervioso central (SNC) para aumentar la actividad nerviosa simpática

Una disminución de la presión arterial regresará casi en un 65 % a su nivel original tan solo por efecto de la angiotensina. La contribución de este sistema al control es especial durante la depleción de sodio. La contribución de este sistema al control de la presión arterial, en especial durante la depleción de sodio, puede ser de hecho una de sus más importantes funciones cotidianas. Esto acontece muy rápidamente por las acciones vasoconstrictoras bien conocidas de la angiotensina; pero mucho más potente a través de los efectos directo e indirecto de la excreción de sodio y agua. En el futuro se podrán involucrar de este sistema otras sustancias potencialmente importantes como la vasopresina, las prostaglandinas, las sustancias lipídicas renomedulares y las cininas.

Las evidencias señalan que la causa más común de retención de líquido en la hipertensión arterial son aquellas situaciones en que la filtración glomerular está alterada, esto incluye la constricción de la arteria renal asociada con gran variedad de padecimientos como las lesiones ateroscleróticas, displasia fibromuscular, émbolos, compresión perirrenal, vasculitis alérgica, nefrosclerosis y enfermedades vasculares de la colágena como la poliarteritis nodosa. La constricción de la arteria renal de este tipo desplaza las curvas de funcionamiento renal en forma paralelas hacia la derecha de modo que el equilibrio de el volumen de líquido solo puede lograrse a un nivel más alto de la presión arterial, el líquido habrá hasta

que la presión arterial se eleve al nivel requeridos para excretar los líquidos a una velocidad igual al tiempo de la ingestión de sodio y agua los padecimientos glomerulares en los que la filtración esta trastornada esta , tiene el mismo efecto según se observa en la hipertensión arterial asociada con glomerulonefritis aguda y crónica Estos padecimientos que interfieren en la filtración glomerular están asociados con las formas más graves de hipertensión arterial.

La excesiva reabsorción tubular de líquidos , como ocurre en el aldosteronismo primario, esta también asociada con la hipertensión arterial, pero es la de carácter mas leve

PAPEL DEL ÁCIDO NÍTRICO EN LA FISIOPATOLOGÍA VASCULAR

Diversas células de animales presentan una nueva señal e el proceso de transducción, en el cual se utiliza óxido nítrico (ON) sintetizado de la L-arginina para modular la función de las células blanco

El óxido nítrico liberado de las células endoteliales y el factor relajante derivado del endotelio (FRDE) activan la hemoproteína soluble conocida como guanilil ciclase en las células del músculo liso vascular y en las plaquetas El aumento resultante en el monofosfato de guanina cíclico (MFG) inhibe la concentración del músculo liso y la activación plaquetaria, reduciendo la concentración intracelular libre de Ca^{+}

El óxido nítrico actúa de manera similar en ciertas regiones de los sistemas nerviosos centrales de los vertebrados , estimulando la guanilil ciclasa soluble y elevando el MFG cíclico

Estudios recientes sugieren que un calcio dependiente de la síntesis de ON se origina en las células granulares del cerebelo siguiendo la activación de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) por el principal neurotransmisor estimulante, el glutamato.

Los macrófagos activados citotóxicamente constituyen otro tipo de célula importante, en la cual el ON está claramente identificado como una molécula de efecto parácrino . El ON se forma en estas células después de la inducción de una síntesis de ON independiente del Ca^{+} por las endotoxinas de una bacteria gram-negativa y/o por citocinas , y parece tomarse en cuenta de manera parcial para la actividad citotóxica y microbiostática de los macrófagos dirigidos contra los tumores y otras células blanco

Parecen existir al menos dos formas para sintetizar al ON, una constitutiva, en la que aparece la enzima dependiente del Ca^{+} -calciomodulina; y una inducible, en donde se encuentra la enzima independiente del Ca^{+} -calmodulina (11,17,18)

Todas las isoenzimas estudiadas requieren NADPH, 6R-tetra-hidrobiopterin y el dinucleótido flavadenina como cofactores. Mientras en los macrófagos y en el tejido cerebral la síntesis de ON se ha caracterizado exclusivamente como una enzima citosólica, estudios recientes indican que en las células endoteliales una parte considerable de la actividad sintetizada de ON está asociada con la fracción particular La síntesis soluble de ON en el cerebro existe en forma de dos subunidades probablemente idénticas, con una masa molecular de aproximadamente 150 kDa Un

ADN complementario para la síntesis de ON cerebral se ha constituido en clones, lo que indica un proceso para poder reconocer los sitios de NADPH, FAD, flavin mononucleótido y calmodulina dentro de la enzima . Además, los sitios posibles de fosforilación basados en el pronóstico de la secuencia de aminoácidos indican que la actividad sintetizada de ON puede ser regulada no sólo por Ca^{+2} /Calmodulina, sino también por fosforilación. La enzima particular en las células endoteliales puede ser ligeramente diferente con una masa molecular de aproximadamente 135 kDa

Un gran número de L-argininas análogas han sido identificadas y caracterizadas como inhibidores específicos de esta síntesis de ON En las células endoteliales, NG-nitro-L-arginina, es un inhibidor más potente que el NG-metil-L-arginina o el amino-etil-L-ornitina Desde que estos compuestos son inhibidores estereoespecíficos, los enantiómeros D no son completamente efectivos sobre la síntesis de ON, ellos son excelentes herramientas para investigar el camino de la L-arginina-ON en las células, al igual que en los organismos intactos (42).*

ACTIVACION DE LA SÍNTESIS DE ON EN LA CELULA ENDOTELIALES.

El papel decisivo del endotelio en el control del tono vascular resultó aparente, cuando en 1980, Furchogott y Zawadzki, reportaron que el endotelio es obligatorio para la relajación inducida por la acetilcolina en la preparaciones aórticas aisladas y precontraídas del conejo (30)

El movimiento del endotelio al rozar la superficie íntima suprime completamente esta relajación dependiente del endotelio

Estudios subsecuentes revelaron que una variedad de otras sustancias vasoactivas endógenas ejercen su efecto dilatador por la liberación del FRDE, entre ellas se encuentran los compuestos de ADP derivados de plaquetas, el ATP y la serotonina, la sustancia P neurotransmisora, al igual que la bradicinina y la histamina (31) Además de estos compuestos que inducen la dilatación dependiente del endotelio, por activación de las vías dependientes del receptor en el endotelio, los estímulos físicos, tales como el fluido de la tensión, generado por el flujo de sangre en la superficie luminal del endotelio, y la dilatación pulsátil de la pared vascular, son los principales determinantes para una liberación continua de ON *in vivo* (32,33)

Puede derivarse de las ecuaciones Navier-Stoke que en un segmento de los vasos, bajo condiciones de un flujo laminar estable, la tensión deslizando sea una función lineal de la viscosidad del líquido y del grado de flujo, y éste inversamente relacionada con el tercer poder del radio vasal. De esta manera, no solo aumenta en el flujo, sino también en la viscosidad del líquido o en la reducción del radio vascular (a flujo constante), el resultado es una liberación de ON. Una correlación clara de las respuestas dilatadoras y la magnitud del flujo o los cambios de viscosidad han sido demostrados en varios tipos de vasos (32, 34-36). Asimismo, la reducción del diámetro vascular al flujo constante está asociada a una falta de respuesta en la liberación del FRDE. Se han realizado observaciones similares en los corazones aislados de los conejos que han sido cubiertos con una sustancia salina. Dado que el FRDE aumenta el MFG cíclico en el

músculo liso vascular y en las plaquetas a causa de la activación de la guanilil ciclasa soluble, el nivel de MFG cíclico de plaquetas que pasan a través del corazón puede considerarse como un índice de la actividad del FRDE.

Se encontró que no sólo un aumento en el flujo, sino también en la vasoconstricción a flujo constante, inducida por varios factores de riesgo cardiovasculares pueden afectar a la función endotelial. Entre éstos aparece el envejecimiento, la hipertensión, la diabetes, la isquemia y la reperfusión, así como algunos otros no bien identificados. Estos factores alteran la función endotelial y promueven la enfermedad vascular y sus complicaciones como, la isquemia miocárdica y el infarto.

CONSECUENCIAS FISIOPATOLOGICAS DE LA REACTIVIDAD VASOMOTORA DEPENDIENTE DEL ENDOTELIO DAÑADO

Como las células endoteliales son los primeros compuestos del sistema cardiovascular expuesto a una variedad de factores que pueden conducir a la lesión y enfermedades vasculares, se espera por lo tanto, que su función se vea alterada. En general, podemos decir que en el caso de una disfunción endotelial, el equilibrio entre el mecanismo vasoconstrictor y el vasodilatador para el mantenimiento de un adecuado tono vascular se altera y desvía hacia una mejor vasoconstricción. Este control vasomotor inadecuado está relacionado principalmente con la insuficiencia en la producción de NO dependiente del endotelio, a pesar de que en algunas enfermedades las alteraciones de la función del músculo liso pueden observarse de manera similar. En el corazón, la

insuficiencia en la capacidad de dilatación está asociada a un deterioro de la reserva de flujo coronario constrictora y dilatadora en los pacientes con aterosclerosis coronaria puede favorecer una vasoconstricción exagerada resultante en los vasoespasmos

Un mecanismo importante que contribuye a una mejor actividad constrictora en las arterias que omite al endotelio puede ser aquel que incluye una variedad de compuestos vasoactivos, los cuales inducen las dilataciones en presencia de un endotelio intacto, como es el caso de la acetilcolina, ATP, la serotonina, la noradrenalina, la histamina y la trombina, que poseen una acción constrictora directa sobre el músculo liso, si el endotelio está ausente o dañado. Por el uso de la angiografía coronaria cuantitativa antes y después de la estimulación endotelial (acetilcolina, examen de presión fría, aumento en el flujo sanguíneo), Zeiher y sus colaboradores (39) fueron capaces de mostrar la importancia de un endotelio intacto en una respuesta vasomotora adecuada de las arterias coronarias epicárdicas en los pacientes coronarios.

Los tres estímulos producen dilatación en pacientes con arterias coronarias lisas angiográficamente normales y ausencia de factores de riesgo (hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes)

Los pacientes con hipercolesterolemia mostraron una insuficiencia selectiva en la respuesta a la acetilcolina, pero una retención de la acción dilatadora dependiente del flujo y una vasodilatación en respuesta a la prueba de la presión fría. En los pacientes con segmentos arteriales coronarios lisos, pero con evidencia de una enfermedad arterial coronaria tanto la acetilcolina como la prueba de presión fría indujeron vasoconstricción, mientras que se mantuvo la dilatación dependiente del flujo

En los pacientes que presentaron irregularidades en la pared, la dilatación dependiente del flujo desapareció y la vasoconstricción ocurrió en respuesta a la acetilcolina y a la prueba de presión fría

Estos datos indican que existe un deterioro progresivo del funcionamiento vasoactivo endotelial en el sistema coronario con diferentes efectos para la producción de la aterosclerosis, que comienza con una disfunción selectiva del endotelio en las arterias normales de los pacientes con hipercolesterolemia desarrollada progresivamente, y que produce una pérdida completa de la acción dilatadora mediada por el endotelio en las arterias ateroscleróticas definidas angiográficamente

De esta manera, se concibe que la pérdida de la acción vasodilatadora mediada por el endotelio juegue un papel esencial en la hipersensibilidad constrictora localizada en las arterias epicárdicas en los pacientes con angina vasoespástica

INHIBIDORES DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA.

La ingesta de alimentos, el apetito la saciedad y el control de el peso son influenciados por el sistema nervioso central serotoninérgico Las drogas que incrementan la transmisión selectiva serotoninérgica suprimiendo la ingesta de carbohidratos en ratas y en humanos con dieta seleccionada La serotonina (5-HT)

juega un papel clave en los estados emocionales de los animales superiores, especialmente en humanos y los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina como el citalopram representan un importante avance en la farmacoterapia de los trastornos psiquiátricos severos. Los inhibidores de la recaptura de la serotonina se usan para el tratamiento de la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa con trastornos de la ingesta caracterizados por trastornos en las vías serotoninérgicas. Los inhibidores de la recaptura serotoninérgicos también se usan como herramienta para intentar la pérdida de peso en pacientes obesos.

El sistema serotoninérgico juega un papel como regulador de la ingesta en cortos periodos y el cual se lleva a cabo en ausencia de leptina.

Aproximadamente el 1 al 2 % de el total de la serotonina contenida en el cerebro, porque la serotonina no puede pasar adecuadamente la barrera hematoencefálica. Muchas neuronas serotoninérgicas en el cerebro sintetizan a partir de la dieta con el aminoácido triptófano. El triptófano es convertido a 5-hidroxitriptófano por la triptófano hidroxilasa y subsecuentemente a serotonina por aromatización de este L-aminoácido descarboxilasa. Durante estos pasos limitados para la síntesis de serotonina se activa la hidroxilasa triptófano en el cerebro, pero la disponibilidad de el triptófano en el cerebro también es importante. La ingesta de carbohidratos puede incrementarse cuando la relación plasmática de triptófano Trp/LNAA (fenómeno mediada por insulina) incrementa la recaptura cerebral de triptófano y en consecuencia la relación de serotonina. La serotonina reduce la ingesta de carbohidratos aunque el subsiguiente alimento es proteínico (25).

SIBUTRAMINA.

Sibutramina es el último medicamento aprobado en México y en Estados Unidos para el tratamiento de la obesidad por razones médicas; es un inhibidor de la recaptura de las monoaminas cerebrales, fundamentalmente serotonina y noradrenalina, que incrementa la sensación de saciedad e incrementa la termogénesis (19, 20) Se absorbe en un 77% aproximadamente del tracto gastrointestinal alcanzando el pico máximo de concentración a las 12 horas de su administración (19). Tiene un importante mecanismo de primer paso hepático en el que se generan los dos metabolitos n-desaminados activos. Las concentraciones máximas de estos compuestos se alcanzan de 3 a 4 horas (19, 20)

La Sibutramina y sus metabolitos se distribuyen rápida y extensamente en toda la economía alcanzando sus máximas concentraciones en riñón e hígado. La Sibutramina y sus metabolitos se unen a las proteínas plasmáticas en 97 y 94% respectivamente (20) Es metabolizada por el sistema de citocromo P450 para producir metabolitos desaminados que se hidroxilan y conjugan posteriormente (19), el estado estable de los metabolitos de Sibutramina se alcanza a los cuatro días. La vida media de los metabolitos es de 14 y 16 horas respectivamente (19, 20) La Sibutramina se excreta principalmente como un conjugado del ácido glucorónico por vía urinaria (20) La farmacocinética de la Sibutramina no es afectada significativamente por la ingestión de alimentos. La farmacocinética de Sibutramina no se afecta

significativamente por la edad. El efecto de la insuficiencia hepática o renal en el metabolismo de Sibutramina no se ha estudiado en detalle (20)

La eficacia y seguridad de la Sibutramina ha sido demostrada en estudios clínicos en Europa, Estados Unidos y México. Los pacientes tratados con dieta y ejercicio más Sibutramina logran reducciones de peso mayores que a los obtenidos por el grupo testigo sometido a los mismos manejos más placebo. En el primer grupo los pacientes logran reducir en su mayoría entre el 5 y el 10% de su peso corporal y mantienen esta baja por el plazo del tratamiento (20 - 22). Actualmente se han realizado estudios clínicos con Sibutramina a un año y están en marcha estudios a 18 y 24 meses (20)

La Sibutramina ha demostrado tener efectos benéficos en los pacientes obesos con diabetes tipo II. En un estudio clínico la tercera parte de los pacientes diabéticos que recibieron tratamiento con Sibutramina logró una reducción de 1% o más de sus niveles iniciales de hemoglobina glicosilada después de 12 semanas de tratamiento. Esta mejoría se asoció con reducción del peso corporal principalmente en la masa grasa medida por absorción de energía dual de rayos X (DEXA) (24, 25)

La Sibutramina es un producto seguro, sus eventos adversos están relacionados con el mecanismo de acción del producto, son por lo general leves o moderados, tienden a aparecer en el primer mes de tratamiento y después disminuyen de intensidad y frecuencia. Los eventos adversos más comunes con Sibutramina son sequedad de boca, anorexia, constipación, insomnio, náusea, sudoración, aumento de la presión arterial,

taquicardia y alteraciones en el sentido del gusto (20) El aumento en la presión arterial y en la frecuencia cardiaca sólo ocurren en algunos casos y menos del 1% de los pacientes debieron suspender el tratamiento por estas causas durante los estudios clínicos (20) Dos estudios ecocardiográficos demostraron que la Sibutramina no induce valvulopatía (20). En el primero, 210 pacientes fueron tratados en doble ciego en comparación con placebo La incidencia de valvulopatía fue similar en el grupo tratado con Sibutramina y en el grupo que recibió placebo En el otro estudio con 25 pacientes, se tomaron ecocardiogramas antes y después del tratamiento y no se encontró ninguna alteración

La Sibutramina está contraindicada en los casos de idiosincrasia a los componentes de la fórmula, historia de anorexia nerviosa o bulimia Así mismo, no se recomienda su uso en mayores de 65 años ni en edades pediátricas, pacientes con enfermedad coronaria. Sibutramina debe emplearse con precaución en pacientes con hipertensión arterial descontrolados y aquellos con trastornos del ritmo cardíaco No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia (20)

El metabolismo de Sibutramina disminuye por el uso de ketaconazol y teóricamente por otros compuestos que ocupen el sistema citocromo P450. No es recomendable administrar Sibutramina si el paciente está recibiendo otros medicamentos que actúen en el sistema nervioso central No se recomienda su uso conjunto con alcohol (20)

La seguridad de la Sibutramina por tanto ya ha sido demostrada en los estudios previos ya comentados, en México se realizó un estudio en la Unidad de Medicina Familiar No 10 del Instituto Mexicano del Seguro Social a partir de 1997 a cargo de la Dra Guillermina Martínez Cuellar donde se comprobó la seguridad en su uso (comunicación personal)

HIPERTENSION Y OBESIDAD

La asociación de hipertensión y obesidad se conoce desde hace más de 75 años y diferentes estudios epidemiológicos han confirmado esta asociación. Aun no está comprendido el mecanismo por el cual la población obesa tiene más hipertensión que la población general. La hipertensión ocurre más frecuentemente en población industrializada y es poco frecuente en población primitivas no obesas o con menor peso en el curso de los años.

La pérdida de peso no solo disminuye los regímenes antihipertensivos disminuyendo la presión a presiones normotensas en personas hipertensas. Los estudios hemodinámicos en hipertensos obesos se demuestran un gasto cardíaco elevado y volumen sanguíneo comparados con los sujetos no obesos. Los pacientes normotensos obesos tienen disminución de la resistencia vascular. La elevación de el volumen sanguíneo y el gasto cardíaco constituye un volumen intravascular incrementado. Se ha encontrado en pacientes obesos normotensos que han perdido peso disminución de en la excreción urinaria de metabolitos de catecolaminas, 4-hidroxí-3 metoxí ácido mandélico, Factores endocrinos, aldosterona

e insulina ambos juegan un papel en la expansión de el plasma característica de los obesos. Sin embargo ninguno de estos estudios proporciona una explicación satisfactoria de la asociación de la hipertensión y obesidad (28)

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la reducción de peso inducida por Sibutramina a dosis de 10 mg diarios en el control del paciente con sobrepeso hipertenso.

Establecer la seguridad de Sibutramina en pacientes con sobrepeso hipertensos

OBJETIVO ESPECÍFICO

Comparar la eficacia en el control de la hipertensión de la administración oral de 10 mg al día de Sibutramina versus placebo durante doce meses en pacientes hipertensos

e insulina ambos juegan un papel en la expansión de el plasma característica de los obesos. Sin embargo ninguno de estos estudios proporciona una explicación satisfactoria de la asociación de la hipertensión y obesidad (28)

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la reducción de peso inducida por Sibutramina a dosis de 10 mg diarios en el control del paciente con sobrepeso hipertenso.

Establecer la seguridad de Sibutramina en pacientes con sobrepeso hipertensos

OBJETIVO ESPECÍFICO

Comparar la eficacia en el control de la hipertensión de la administración oral de 10 mg al día de Sibutramina versus placebo durante doce meses en pacientes hipertensos

e insulina ambos juegan un papel en la expansión de el plasma característica de los obesos. Sin embargo ninguno de estos estudios proporciona una explicación satisfactoria de la asociación de la hipertensión y obesidad (28)

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la reducción de peso inducida por Sibutramina a dosis de 10 mg diarios en el control del paciente con sobrepeso hipertenso.

Establecer la seguridad de Sibutramina en pacientes con sobrepeso hipertensos

OBJETIVO ESPECÍFICO

Comparar la eficacia en el control de la hipertensión de la administración oral de 10 mg al día de Sibutramina versus placebo durante doce meses en pacientes hipertensos

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El sobrepeso es el trastorno metabólico más frecuente, suele asociarse a favorecer el desarrollo de hipertensión arterial primaria, diabetes mellitus, dislipidemia, algunos tipos de cáncer y al síndrome plurimetabólico; su tratamiento es difícil y frecuentemente ineficaz, el contar con nuevas modalidades terapéuticas seguras y eficaces es un objetivo común entre los médicos dedicados a su tratamiento. La Sibutramina es un nuevo medicamento que actúa a nivel central, reduce el apetito y mejora el cumplimiento de la dieta. Este estudio planea evaluar su eficacia y tolerancia en población mexicana portadora de sobrepeso e hipertensión. La obesidad es un importante predictor de muerte cardiovascular y se asocia con la prevalencia de hipertensión diabetes mellitus y dislipidemia El índice de masa corporal y la relación cintura cadera y la circunferencia de la cintura se usan como índices antropométricos que proporcionan una importante información de riesgo cardiovascular. No obstante el valor predictivo positivo de este índice para obesidad y riesgo cardiovascular es controversial.(26)

HIPÓTESIS NULA

La administración oral de Sibutramina (10 mg/día) presenta la misma eficacia en el control de la hipertensión que el uso de placebo en el tratamiento de pacientes con sobrepeso hipertensos

HIPÓTESIS ALTERNA

La administración de Sibutramina (10 mg/día) es más eficaz en el control de la hipertensión que el uso de placebo en el tratamiento de pacientes con sobrepeso hipertensos.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Diseño del estudio

Longitudinal, prospectivo, doble ciego, aleatorizado y comparativo entre fármaco y placebo

- Descripción del estudio

Los pacientes que reunieron los criterios de selección se sometieron a dos semanas de lavado en el que dejarán de tomar tratamientos para la hipertensión (este lavado se acorta hasta el momento en que el paciente presente manifestaciones) Al finalizar este periodo los pacientes iniciaron el tratamiento antihipertensivo con Trandolapril 2 mg/día y se sometieron a una dieta de 30 Kcal/Kg de peso ideal estándar. Posteriormente, los pacientes con la presión arterial controlada se asignaron al azar al grupo que tomará 10 mg de Sibutramina diarios por la mañana o placebo oral, ambas con las mismas características físicas. Los pacientes acudieron posteriormente a visitas mensuales de vigilancia donde se evaluó el seguimiento de dieta y se registraron los parámetros del estudio y signos vitales y se dotó del fármaco hasta completar los seis meses de tratamiento.

En los caso en que los pacientes presenten presión sistólica ≥ 140 o diastólica ≥ 90 mm Hg, el tratamiento antihipertensivo aumento a 4 mg de Trandolapril por día, si este tratamiento no fue suficiente para controlar la presión del paciente se cambio a la combinación de Trandolapril-Verapamil Si con ésta última opción no fue factible controlar la presión del paciente se dio de baja del estudio

Si los pacientes tratados con Trandolapril 2 mg/día redujeron su presión arterial a $< 110/70$ mm Hg o presentaron presión sistólica < 90 o presión diastólica < 60 mm Hg, estos pacientes cambiaron su tratamiento antihipertensivo a hidroclorotiazida 25 mg/día más complemento de potasio. Si con este tratamiento los pacientes presentaron bajas significativas de la presión arterial (como las especificadas arriba) se retiro el tratamiento diurético y complemento de potasio

Los pacientes se sometidos a pruebas de laboratorio de seguridad al inicio del estudio, y después de tres y seis meses de tratamiento

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Hombres y mujeres de 25 a 60 años
- Hipertensión de leve a moderada (DEFINIR)

- Índice de masa de 27 - <35 Kg/m²
- Sin complicaciones microvasculares (DEFINIR)
- Que otorgaron su consentimiento por escrito, una vez explicado el proyecto

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión

- Frecuencia del pulso igual o mayor a 90 latidos por minuto en posición de sentado
- Presión arterial sistólica igual o mayor a 140 o diastólica igual o mayor a 90 en posición de sentado
- Pacientes con endocrinopatías diferentes a la diabetes mellitus tipo II
- Enfermedad grave concurrente hepática, renal o pulmonar, incluyendo cáncer
- Elevación de las enzimas hepáticas en plasma por arriba de más de dos veces el límite superior
- Enfermedad cardíaca como insuficiencia cardíaca, angina de pecho, infarto al miocardio, isquemia, trastornos del ritmo o síndromes de preexcitación
- Historia o presencia de enfermedades neurológicas o psiquiátricas
- Historia de enfermedad cerebral vascular o ataques isquémicos transitorios
- Estar bajo tratamiento o haber tomado durante las últimas tres semanas alguno de los siguientes medicamentos.

Anoréxicos

Catárticos

Esteroides orales

B agonistas

Hormonas tiroideas

Ciproheptadina

Antidepresivos

Hipolipemiantes utilizados por menos de tres meses al iniciar el estudio

Antiserotoninérgicos

Barbitúricos

Antipsicóticos

Drogas con usos "recreacionales"

- Pacientes los que se les haya practicado tratamiento quirúrgico de la obesidad
- Mujeres embarazadas o lactando
- Mujeres fértiles que no tengan las medidas anticonceptivas adecuadas
- Pacientes que hayan participado en estudios de investigación de tratamientos durante el último año
- Pacientes que hayan perdido más de tres Kg en los tres meses previos
- Pacientes que a juicio del investigador no sean capaces de seguir o cumplir con los procedimientos del estudio

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Embarazo
- Aparición de enfermedad grave intercurrente
- Falta de apego al tratamiento
- Aparición de efecto secundario grave
- Retiro del consentimiento informado

TAMAÑO DE LA MUESTRA

La muestra incluyó un total de 92 pacientes , 29 tratados con sibutramina y 28 con placebo.

UNIVERSO DEL TRABAJO

Pacientes con sobrepeso con diagnóstico de hipertensión que acudieron espontáneamente o que fueron invitados por la Consulta Externa

DESCRIPCIÓN VARIABLES

Variabes Dependientes

- Índice de masa corporal
- Índice cintura/cadera
- Peso corporal
- Saciedad y apetito
- Adherencia a la dieta

Variable Independiente

- Administración de Sibutramina (10 mg/día por vía oral) o placebo

Variables de Confusión

- Edad
- Sexo
- Tratamiento de la hipertensión
- Tabaquismo
- Alcoholismo
- Ejercicio físico

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Edad: Se determino en años cumplidos a partir de la fecha de nacimiento que esté registrado en el expediente del paciente

- Es una variable independiente numérica discreta

Sexo Se defino como las características fenotípicas masculinas o femeninas

- Variable independiente, nominal dicotómica

Raza: Se define como las características fisonómicas de cada ser humano de acuerdo al grupo étnico al que pertenezca

- Variable independiente, nominal, que se registrará en grupos. negra, oriental, caucásica, euromestizo, indomestizo, india .

Historia clínica de la obesidad: Incluyo los antecedentes familiares, los tratamientos previos utilizados por el paciente y el peso máximo de reducción obtenido (incluyo dietas, fármacos como laxantes diuréticos, hormonas tiroideas, herbolaria, anfetaminas y otros que refiera el paciente, tratamientos alternativos como acupuntura) La historia clínica también incluirá edad de inicio de la obesidad

Todos estos datos se registraron en la hoja de la semana -2

- Variables independientes, nominales

Diabetes Mellitus tipo II: Se incluyó individuos no insulino dependientes y controlados con o sin fármacos hipoglucemiantes durante los últimos 6 meses al estudio. Los criterios de diagnóstico fueron los utilizados por los de Diabetes data group.

- Variable Independiente, nominal dicotómica, que se registrará como positivo o negativo

Hipertensión arterial esencial: Se utilizaron los criterios de la OMS y se incluyeron pacientes que estuvieran bien controlados durante los últimos 6 meses

- Variable independiente, nominal dicotómica positiva o negativa.

Índice de Masa Corporal. Es el índice clínico más aceptado para determinar el grado de sobrepeso y correlaciona con patologías asociadas al sobrepeso

Se obtiene de dividir el peso en kilogramos entre la talla al cuadrado

- Variable dependiente, numérica continua, que se registrará como:

Leve: Con IMC de 30 a 35 Kg/m²

Moderada: de 35.1 a 39.9 Kg/m²

Grave: Igual o mayor de 40 Kg/m²

Índice cintura cadera: Es el mejor índice clínico, con mayor aceptación para determinar la distribución de grasa corporal y que correlaciona mejor con la frecuencia de asociación con patologías como diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperinsulinemia e hiperlipidemia. Se obtuvo de dividir la circunferencia de la cintura a nivel de sitio más prominente a nivel de los glúteos.

Se considera un índice normal en la mujer menor del 1.0 y en el hombre menor de 0.9

Un resultado mayor significa que la distribución de grasa es predominantemente abdominal

- Variable dependiente numérica continua

Peso. Todos los pacientes fueron pesados en la misma báscula, preferentemente a la misma hora de la mañana, en ayuno, después de haber evacuado la vejiga y posiblemente el intestino y se descontó o restó el peso de la ropa que porten. Se registrará en kilogramos y gramos

- Variable dependiente, numérica continua

Tratamiento de la hipertensión fueron diferentes niveles de tratamiento, todos los pacientes fueron tratados con Trandolapril 2 mg/día. En el caso que los pacientes presentaron presión sistólica ≥ 140 o diastólica ≥ 90 mm Hg, el tratamiento antihipertensivo aumento a 4 mg de Trandolapril por día, si este tratamiento no fue suficiente para controlar la presión del paciente se cambio a la combinación de Trandolapril-Verapamil. Si con esta última opción no fue factible controlar la presión del paciente se dio de baja del estudio.

Si los pacientes tratados con Trandolapril 2 mg/día redujeran su presión arterial a $<110/70$ mm Hg o presentaran presión sistólica <90 o presión diastólica <60 mm Hg, estos pacientes cambiarán su tratamiento antihipertensivo a hidroclorotiazida 25 mg/día más complemento de potasio. Si con este tratamiento los pacientes presentaran bajas significativas de la presión arterial (como las especificadas arriba) se retira el tratamiento diurético y complemento de potasio.

Frecuencia cardíaca. Se definio como el número de latidos por minuto que sean registrados con estetoscopio en el área precordial.

- Variable dependiente numérica discreta

Presión arterial: Se registraron con el mismo baumanómetro de mercurio, por la misma persona, siempre en posición de sentado y en el brazo que registre la mayor presión arterial, colocado el mango a nivel del área cardíaca. Se tomó después de 10 minutos de reposo, con la indicación al paciente de no tomar café, alcohol o fumar antes de la toma de la presión arterial. La sistólica fue tomada como la registrada durante el primer ruido de Korotkoff y la diastólica como el quinto ruido de Korotkoff.

- Variable dependiente, numérica, discreta, registrada en mm Hg.

Efectos adversos: Se definió a todas aquellas experiencias indeseables, que ocurrieron durante el estudio e incluyen eventos nuevos o conocidos sintomáticos, físicos o de laboratorio, lesiones, toxicidad, reacciones de hipersensibilidad. Se registrarán también eventos intercurrentes relacionados o no al fármaco como enfermedades, cirugías o accidentes.

Se definió efecto adverso grave: la muerte, incapacidad permanente o severa o efecto adverso que requiera hospitalización, anomalía congénita, cáncer, intoxicación y cualquier alteración física que en opinión o juicio del investigador sugiera tomar precauciones o contraindicar continuar con el fármaco.

Cualquier evento adverso fue reportado a la compañía farmacéutica "Química Knoll de México" por teléfono o fax tan pronto como sea posible. Cualquier efecto adverso será vigilado por el investigador hasta su completa resolución y estará indicado

suspender el tratamiento La compañía farmacéutica pago gastos médicos en caso de ser necesario

Escala de apetito y saciedad Se registro al inicio de la medicación del estudio y en cada visita mensual Se determinado por el mismo paciente en término de porcentaje sobre una línea de 10 cm, cada centímetro equivaldrá a 10% en una escala de 0 al 100%. La medición del registro comprenderá el periodo entre la comida vespertina hasta la hora de dormir previo al registro

- a) **Apetito** Se definio como la sensación de hambre En el extremo izquierdo el valor subjetivo será "extremadamente hambriento" y en el extremo derecho "sin hambre todo el tiempo"
- b) **Saciedad.** Se definio como la sensación de plenitud postprandial En el extremo izquierdo de la línea el valor será equivalente a "extremadamente lleno" y en el extremo derecho a "con sensación de vacío".

Escala de adherencia a la dieta: Se registro al inicio de la medicación del estudio y en cada visita mensual Fue determinado por el paciente en términos de porcentaje sobre una línea de 10 cm, cada cm equivaldrá a 10% en la escala de 0 a 100% El paciente registrará de acuerdo al valor que le otorgue su adherencia durante el mes a la dieta. En el extremo izquierdo el equivalente será "imposible de seguir las indicaciones

dietéticas" en el extremo derecho el equivalente será "sin problema para cumplir las indicaciones dietéticas"

- Variable numérica discreta Independiente

Electrocardiograma Todos los pacientes contaron con ECG al reclutamiento y en las visitas de los meses 3, 6, 9 y 12 Con 6 derivaciones: DI, DII, DIII, AVR, AVF, AVL, V1 a V6.

Se determinará el ritmo, la FC, el eje y anomalías en las ondas p, q, r, s, t, segmentos pr, qrs, st

- Variable dependiente, numérica continua
- Variable nominal, compuesta, se registrará como normal o anormal

Exámenes de Laboratorio Incluyeron química sanguínea, electrolitos, biometría hemática, pruebas de función renal y hepática Se llevaron a cabo en forma automatizada y los valores normales para el laboratorio que los procese serán escritos entre paréntesis en la hoja de registros del reclutamiento y cada tres meses después de iniciar el medicamento del estudio y al finalizarlo. Las mujeres en edad fértil además se realizó pruebas de embarazo en estos tiempos.

- Variable numérica continua
- Variable nominal compuesta, que se registraron como laboratorio normal o anormal. Los cambios que se observen se describirán para cada uno de los metabolitos o de los constituyentes sanguíneos como normal o anormal alto o bajo

Tabaquismo. Se registro al reclutamiento, al iniciar la medicación del estudio y mensualmente en cada visita, se utilizo las siguientes categorías: no fumador, fumador o cesó de fumar si así ocurriera. Se registrará si fuma cigarrillos, cigarro o pipa y la cantidad por semana.

- Variable nominal de confusión, pues existen informes de que el cigarro pudiera condicionar menor peso corporal comparando los no fumadores

Alcoholismo. Se registro al reclutamiento, al iniciar la medicación del estudio y mensualmente en cada visita, se definió como no alcohólico y como consumo positivo de alcohol. Se registrará el número de unidades de bebidas alcohólicas que consuma el individuo por semana y cada unidad será equivalente a 1 cerveza (280 ml), 1 vaso (125 ml) de vino, 70 ml de oporto y cereza, 25 ml de whisky, brandy o ron. Para los bebedores "leves" se incluirán a aquellos que consuman 2 unidades de cerveza 3 de vino

Ejercicio físico programado: Se registro el reclutamiento, al iniciar la medicación del estudio y mensualmente en cada visita, como negativo o positivo cuando el individuo refiera llevar a cabo por lo menos 30 minutos de ejercicio aeróbico programado.

- Variable de confusión, nominal, que se registrará como positivo o negativo Se considera de confusión porque el ejercicio físico aumenta la pérdida de peso

Tratamiento farmacológico concomitante: Se registrarán todos aquellos medicamentos a la semana -2, cero, y en cada visita mensual, que el paciente esté consumiendo o que requiera durante el periodo de estudio, para evaluar su posible efecto sobre el peso corporal

Se registrará el nombre genérico, la dosis y el tiempo de consumo

- Variable nominal, dicotómica. positivo, negativo

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se registraron medidas de tendencia central y de dispersión. La principal medición de eficacia del fármaco será determinada por el peso corporal en términos de porcentaje y como índice de masa corporal, cintura, índice cintura cadera y presiones arteriales y frecuencia cardíaca. Las diferencias entre los grupos se evaluarán por análisis de varianza de medidas repetidas. La diferencia entre los valores iniciales y finales se realizó por la prueba de t de Student pareada. Estas variables se compararon también utilizando el procedimiento de última observación trascolada (Last Observation Carried Forward, LOCF).

ESTRATEGIAS DEL ESTUDIO (LOGÍSTICA)

Los pacientes candidatos al estudio captados y quienes resultaron seleccionados seguirán las siguientes indicaciones:

- Todos los pacientes tuvieron un periodo de 2 semanas sin tratamiento antihipertensivo que pudo acortarse si los pacientes presentan sintomatología y se confirma que el diagnóstico de hipertensión.
- Los pacientes en los que se confirme la hipertensión (presión sistólica ≥ 140 mm Hg o presión diastólica ≥ 90 mm Hg) inicia tratamiento con Trandolapril 2 mg/día y se indicó las recomendaciones dietéticas 15 días previos al inicio del tratamiento.

- Todos recibirán una lista de alimentos permitidos y no permitidos con las raciones recomendadas y sus posibles combinaciones.
- Los pacientes seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión, llevaron un registro mensual de las variables que se describen más adelante.
- Los pacientes con hipertensión controlada (presión sistólica < 140, presión diastólica < 90 mm Hg) que cumplan con todos los criterios de inclusión iniciarán la fase del medicamento en estudio. Al azar la mitad de los pacientes recibirán placebo y la otra mitad 10 mg de Sibutramina al día en una dosis matutina vía oral. La droga será proporcionada por el Laboratorio Farmacéutico "Química Knoll de México" en cajas que contendrán 15 cápsulas cada una tendrán las mismas características del fármaco y el placebo y cuyo contenido no será conocido por el investigador. Cada paciente recibirá mensualmente una caja de la droga (o el placebo) y de la misma forma deberá entregar el médico la caja que contendrá las cápsulas que no haya tomado si así sucede y también los envases vacíos.
- Solamente en caso de efectos adversos graves se podrá conocer el contenido de la preparación y determinar si el paciente es excluido
- Si ocurren visitas fuera del programa, se registrarán todas las variables y el motivo de la visita, sin que esto afecte la programación.

RECURSOS

Química Knoll de México proporciono las formas de reporte, medicamento del estudio y medicación antihipertensiva

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio requirio el consentimiento escrito de cada participante y que cumpla con las normas de la buena práctica de la investigación clínica, la regulación mexicana vigente en materia de investigación clínica y el código de Helsinki para investigación médica

RESULTADOS.

Se estudiaron 92 sujetos de los cuales 26 no cumplieron con los criterios de inclusión y solo 66 fueron asignados al estudio. Cuatro paciente fueron dados de baja antes de iniciar el tratamiento y uno por que se le detecto hepatitis B.

RECURSOS

Química Knoll de México proporciono las formas de reporte, medicamento del estudio y medicación antihipertensiva

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio requirio el consentimiento escrito de cada participante y que cumpla con las normas de la buena práctica de la investigación clínica, la regulación mexicana vigente en materia de investigación clínica y el código de Helsinki para investigación médica

RESULTADOS.

Se estudiaron 92 sujetos de los cuales 26 no cumplieron con los criterios de inclusión y solo 66 fueron asignados al estudio. Cuatro paciente fueron dados de baja antes de iniciar el tratamiento y uno por que se le detecto hepatitis B.

El análisis de eficacia fue realizado en los 29 pacientes tratados con sibutramina y a los 28 pacientes tratados con placebo. 23 pacientes con sibutramina terminaron el estudio y 24 con placebo

Las características en el grupo de estudio fueron las siguientes:

- En el grupo de sibutramina con 29 pacientes, en cuanto al sexo fueron 5 hombres y 24 mujeres, la edad en años fue de 49.0 ± 5.5 años. El peso en kilogramos fue de 75.4 ± 9.6 . La talla en centímetros fue de 156.4 ± 8.8 . Su índice de masa corporal expresado en kilogramo por metro al cuadrado fue de 30.7 ± 1.8 . La cintura en centímetros fue de 95.2 ± 7.7 . La relación cintura cadera fue de 0.89 ± 0.07 . la presión sanguínea sistólica en mmHg fue de 139.1 ± 9.3 . La presión sanguínea diastólica expresada en milímetros de mercurio fue de 92.9 ± 6.9 . la frecuencia cardíaca por minuto fue de 79.2 ± 4.8 .
- Para el grupo tratado con placebo con 28 pacientes, en cuanto al sexo fueron 7 hombres y 21 mujeres, la edad en años fue de 45.5 ± 6.5 años. El peso en kilogramos fue de 77.9 ± 9.0 . La talla en centímetros fue de 157.6 ± 9.0 . Su índice de masa corporal expresado en kilogramo por metro al cuadrado fue de 31.3 ± 2.2 . La cintura en centímetros fue de 94.5 ± 6.3 . La relación cintura cadera fue de 0.88 ± 0.08 . la presión sanguínea sistólica en mmHg fue de 139.3 ± 12 . La presión sanguínea diastólica expresada en milímetros de mercurio fue de 92.0 ± 7.5 . la frecuencia cardíaca por minuto fue de 79.7 ± 5 .

Después de 6 meses de seguimiento el peso corporal en el grupo de pacientes de sibutramina cambio de 75.4 ± 9.6 kilo gramos a 70.0 ± 9.5 kilogramos con una diferencia de -5.5 (95% de intervalo de confianza. El cambio de peso corporal en el grupo de placebo fue de 77.9 ± 9.0 a 74.5 ± 9.4 kilogramo con una diferencia de -3.4 . El índice de masa corporal en el grupo tratado con sibutramina cambio de 30.7 ± 1.8 a 28.5 ± 2.6 kilogramo por metro cuadrado en el grupo placebo el cambio fue de 31.3 ± 2.2 a 30.0 ± 2.9 kilogramo por metro cuadrado. Con una diferencia de -1.3 .

En el grupo de sibutramina 19 de 29 paciente que corresponde al 65.5 % la pérdida de peso corporal con respecto al basal fue de el 5% y la pérdida de peso corporal en 7 pacientes de los 29 que corresponde al 24.1 % la pérdida de peso fue de el 10 % con respecto a su peso inicial.

En este aspecto en el grupo placebo 11 pacientes de 28 que corresponde al 39.3 % la pérdida de peso con respecto al basal fue de 5% , y 5 sujetos de los 28 sometidos al estudio, 17.9 % la pérdida de peso fue de el 10 % con respecto a su peso basal.

Solo cinco pacientes de el grupo tratado con sibutramina y uno de el grupo placebo presentaron elevación de la presión arterial en forma transitoria y significativa, con un incremento de la presión sistólica mayor a los 140 y / o

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

presión diastólica mayor de 90 milímetros de mercurio, durante el estudio , pero continuaron con el estudio hasta concluirlo

Cinco pacientes en el grupo de sibutramina y 4 pacientes en el grupo de placebo al final de el estudio no requirieron terapia médica antihipertensiva. No hubo ninguna diferencia significativa en los medicamentos antihipertensivos entre los dos grupos durante el estudio.

Los efectos adversos encontrados en nuestro estudio, en cuanto al grupo de sibutramina , 14 pacientes presentaron efectos adversos con un total de 21 eventos de efectos adversos, trece pacientes en el grupo placebo con 20 eventos de efectos adversos. Los eventos adversos más frecuentes fueron en el grupo de sibutramina la cefalea en cinco pacientes , costipación 4 pacientes y sensación de boca seca 4 pacientes

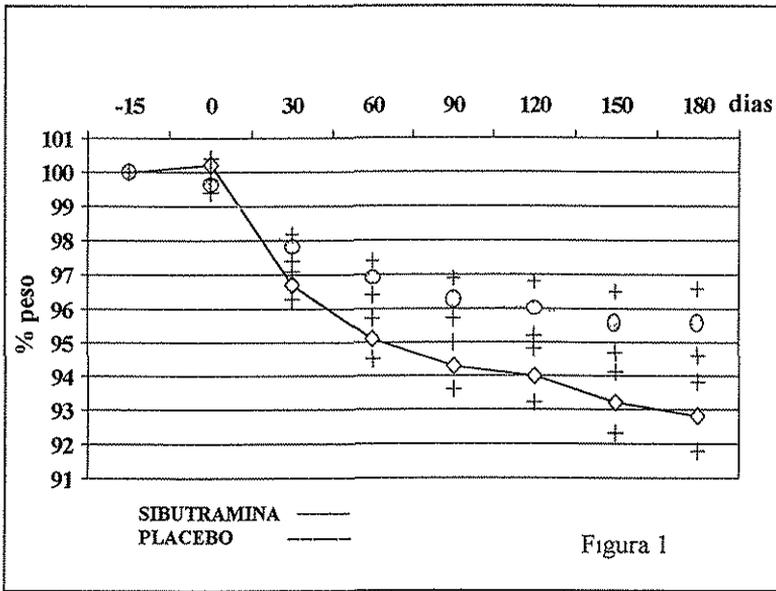
Los efectos adversos en el grupo placebo fueron infecciones de el tracto respiratorio en 8 pacientes. En la tabla 1 se muestran las características de los pacientes tratados con sibutramina y placebo.

Tabla 1

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

GRUPO	SIBUTRAMINA	PLACEBO
Número de pacientes	29	28
Sexo masculino/femenino	5/24	7/21
Edad en años.	49.0 ± 5.5	45.5 ± 6.5
Peso en kg	75.4 ± 9.6	77.9 ± 9.0
Estatura en cm	156.4 ± 8.8	157.6 ± 9.0
IMC	30.7 ± 1.8	31.3 ± 2.2
Cintura en cm	95.2 ± 7.7	94.5 ± 6.3
Relación Cintura/cadera	0.89 ± 0.07	0.88 ± 0.08
Presión sanguínea Sis	139.1 ± 9.3	139.3 ± 12.6
Presión sanguínea Días.	92.9 ± 6.9	
Frecuencia Respiratoria por minuto	79.2 ± 4.8	79.7 ± 5.6

TESIS CON
EFALA DE ORIGEN



En la gráfica 1 se observa el comportamiento de el peso en los pacientes tratados con sibutramina y placebo desde su periodo de lavado hasta los 180 días

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIÓN

La hipertensión es comúnmente asociada con la obesidad, corroborado esto en diversas poblaciones, por lo que un buen número de pacientes que presenta la asociación de estas dos entidades son candidatos a recibir tratamiento para la reducción de peso, pues como ha quedado demostrado en diversos estudios la disminución de peso se asocia a una disminución en la hipertensión.

En este estudio en que se demuestra que la Sibutramina es un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento de la obesidad en pacientes hipertensos.

El tratamiento con Sibutramina se asocia con una reducción del peso corporal desde un 4.7% a 40% que recibe tratamiento con Sibutramina

Los pacientes tratados con Sibutramina se acompañan de una disminución significativa en la circunferencia de la cintura, disminución de la grasa visceral y es un importante determinante de la obesidad asociada como riesgo de enfermedad.

Otro aspecto que se tiene en cuenta al tratamiento con Sibutramina es el hecho que proporciona efectos benéficos aunque indirectos, pues como sabemos los pacientes obesos e hipertensos cursan con síndrome dismetabólico entre los cuales se incluyen Diabetes Mellitus y Dislipidemias.

Los triglicéridos séricos elevados y la disminución sérica de HDL-c es un factor de riesgo cardiovascular.

Sibutramina proporciona una reducción significativa de un 5 y 10% en los niveles de triglicéridos e incremento del nivel de HDL-c

Aunque la población de pacientes obesos que tienen hipertensión controlada y son tratados con Sibutramina experimentan elevación de la presión arterial, esto es transitorio, sin embargo, el paciente debe ser monitorizado en su presión arterial desde el momento que inicia el tratamiento

En nuestro estudio solo cinco pacientes del grupo tratado con Sibutramina presentaron elevación de la presión arterial en forma significativa y sólo uno en el grupo placebo, otros efectos adversos que se presentaron en el estudio fueron la cefalalgia en cinco pacientes, constipación y sensación de boca seca en cuatro pacientes, en tanto que en las del grupo placebo ocho fueron infecciones de vías respiratorias superiores

Los reportes de otros estudios corroboraron nuestros hallazgos, en un estudio multicéntrico reportado por F. Gilbert describe un estudio de 150 pacientes tratados con Sibutramina y 74 placebo en los cuales la cefalea se presentó en 37 pacientes con Sibutramina y en 21 de grupo placebo. Las infecciones en 28 pacientes del grupo con Sibutramina y 17 pacientes del grupo placebo. La constipación en 25 en pacientes con Sibutramina y 2 pacientes en el grupo placebo.

En la población obesa los pacientes con hipertensión controlada y tratados con Sibutramina presentan elevación de la presión arterial y esto tiene significancia clínica cuando la presión sistólica o diastólica aumenta más de 10 mmHg en 3 visitas consecutivas. En nuestro estudio los pacientes recibieron tratamiento antihipertensivo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y calcio antagonista, aunque la mayoría de los pacientes solo recibieron 2 medicamentos para la hipertensión ninguno abandono el estudio por este motivo.

RECURSOS

Química Knoll de México proporciono las formas de reporte, medicamento del estudio y medicación antihipertensiva.

REFERENCIAS

1. Abernathy RP, Black DR. Healthy body weights: an alternative perspective. *Am J Clin Nutr* 1996, 63 (3 Suppl) 448S-51S
2. Stern JS, Hirsch J, Blair SN, Foreyt JP, Frank A, Kumanyika SK, Madans JH, Marlatt GA, St Jeor ST, Stunkard AJ. Weighing the options: criteria for evaluating weight-management programs. The Committee to Develop Criteria for Evaluating the Outcomes of Approaches to Prevent and Treat Obesity. *Obes Res* 1995, 3: 591-604
3. Tobias Thrybom. Effect of Serotonin Reuptake Inhibitor on Syndrome Development in obese hyperglycemic Mice (Umea ab/ob) 2001, 50:114-150
4. Morton NM, Amilsson V, de Groot P, Pallet AL, Cwthorne Ma. Leptin signaling in pancreatic islet and clonal, insulin-secreting cell. *Journal of molecular Endocrinology* APR 99, 22 (2), 173-84
5. Clement K. leptin and genetic of obesity. *Acta paediatr, suppl* feb, 99, 88 (428) 517-7

- 6 Jochen Seufert, timothy J Kieffer, colin A leech Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatix islets implication for the devolpment of adipogenic Diabetes mellitus J Clin Endocrinology Metab 99,84 670-76
- 7 Igel M Taylor Ba, Phillips SJ et al Hyperleptinemia and leptin receptor variant Asp600Asn in the obese, hyperinsulinemic kk mouse Strain J Mol endocrinology 1998,2 (3):337-45
- 8 Kentaro Y Santoni I Fumi et al Poliphorphsmo en el 5' – leader of the beta 2 adrenergic receptor gene asociado with obesity and diabetes type 2 J Clinical Endocrinology Metabolism 99,84 (5) 1754-1757
- 9 Ishiyama- shigemoto, yamada K Yuan X et al association of Polimorphism in the beta 2 – adrenergico recpetor gen with obesity hipertrigliceridemia and diabetersa mellitus Diabetologia 1999, 42 (1) 98-101
- 10 Bao S Kenedy A. Wojciechowski Expressiom of mRNAs encoding uncoupling proteing in human Skeletal effect of obesity an diabetes Diabetes 98,48,47 (2) . 1935-40
- 11 A Hinney, A Schidt K. Nottebom. Several mutation in the melanocortin 4 receptor gene including a nonsense and frameshift mutation associated with

- dominantly inherited obesity in human. *J Clin Endocrinol Metab* 99,84 (4) 1483-86
12. Gu W Tu Z Kley PW Identification functional analysis novel human melanocortin-4 receptor variant. *Diabetes* 99 ,48 (3):635-9
- 13 Francisi S Creespan *Endocrinología básica y Clínica* 200 814-816
- 14 A Jara Albarran *Endocrinología* 2001 , 776-776
15. Yang Ws.LeeWJ. Funahashi t. Tanaka S Matsuzawa Y, Chao CL Chen J *Clin Endocrinol metab* 2001 Aug ,86 (8) 3815-9.
- 16 Matsumoto K. Sera Y, Abe Y, Ukedi Miyake Serum concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and e-selectin are in insulin-resistan patients type 2 diabetes *Diabetes care* 2001 Sep; 24 (9) 1697-8.
- 17 David c. Jimerson MD Barbara E Andrew Eating Disorders(Medication in the treatment of eating Disorders. *Psychiatric clinical Of North America* ,19 (4) December 1996 739—54
- 18 Op Cit Dr Alfonso Ramos Carricarte En *Obesidad Conceptos Actuales*, 2a Edición 1996 México, D F Página Electrónica S A de C V
- 19 Trueet J, Cornfield J, Kannel W· A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham *J Chronic Dis* 1967, 20 511-24

- 20 Hubert HB, Feinlieb M, McNamara PM, Castelli WP: Obesity as an independent risk factor. A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983, 67: 968-77
- 21 Manson JE, Colditz GA, Stamper MJ, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1991, 322: 882-9
- 22 Garfinkel L. Overweight and cancer. *Ann Intern Med* 1985, 103: 1034-6
- 23 Boe J, Humerfelt S, Wedervang G. The blood pressure in a population: blood pressure readings and height and weight determinations in the adult population of the city of Bergen. *Acta Med Scand* 1957, (Suppl 321): 157-1-336
- 24 Epstein FH, Francis T, Hayner NS, Johnson BC, Kjelsberg MO, Naiper JA. Prevalence of chronic diseases and distribution of selected physiological variables in a total community Tecumseh, Michigan. *Am J Epidemiol* 1965, 81: 307-22.
- 25 Knowler WC, Pettitt DJ, Savage PJ, Bennett PH. Diabetes incidence in Pima Indians. Contributions of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol* 1981, 113: 144-56
- 26 Zimmet P, Faausio S, Ainuu J, Whitehouse S, Milne B, De Boer W. The prevalence of diabetes in the rural and urban Polynesian population of Western Samoa. *Diabetes* 1981, 30: 45-51

- 27 Glueck CJ, Taylor HL, Jacobs D, Morrison JA, Beaglehole R, Williams OD
Plasma high-density lipoprotein cholesterol association with measurements of body
mass The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study Circulation 1980, 62
IV-62-9
- 28 Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR High density
lipoprotein as a protective factor against coronary disease The Framingham Study
Am J Med 1977, 62 707-14
- 29 Flora Lubin F, Ruder AM, WxY, Modan B Overweight and changes in weight
throughout adult life in breast cancer etiology A case- control study Am J
Epidemiol 1985, 122 579-88
- 30 Roland Carlsson, Serum cholesterol, lifestyle, working capacity and quality of life
in patients with coronary artery diseases Experiences from a hospital-based
secondary prevention programme Scandinavian Cardiovascular journal, suppl 50,
1988 , 1-19
- 31 Harriet p. Dustan Obesity and Hypertension Annals of Internal Medicine 1985
,103 1047-1049
- 32 David F Williamson, PHD, Theodore, Thompson, Michael Tum Intentional
Weight loss and Mortality Among Overweight Individual With, Diabetes
Diabetes care 23 2000, 1499-1504,2000
- 33 Kannel WB y col Epidemiologic, assessment of the role of blood pressure in
stroke The Framingham study Jama 1990 314:30-49

- 34 Heyden S, Hanmss AGJ y McDonough. Elevated Blood pressure levels in adolescent. JAMA 209 1989:1683-1689
- 35 Godman Ls Gilman A. bases farmacológicas de la terapéutica 8va ed. 1994
36. Angel gonzalez camaño, CLINICADE HIPERTENSIÓN 1997 vol 1 118-136.
- 37 Johan Herlitz MD, Risk Indicator For Recurrence Among Patients With Coronary Artery Diseases Scand Cardiovasc J 32; 9-16. 1998.
- 38 Kaplan NM, Hypertesion, Ann In tern Med 1983· 98:705.
39. Kempner W Treatment of hpertensive vascular diseases with rice diet Amer. J Med 1988:758.
40. Macgregor GA Markandu ND Best FE, Elden DM Sagnella. Double – blind randomiset crossover trial moderate sodium restriction in essential hypertension. Lancet 1992/I 351.
- 41 Watt GCM, foy CJW Heart JT Dietarie sodium and arterial blood pressure: Evidence against genetic susceptibility. Brit Med J·291 (1985)
- 42 Angel gonzalez camaño, CLINICADE HIPERTENSIÓN 1997·vol 2 ·241-246
- 43 Csonka C. Szilvassy z Fulop, F Pail Classic preconditioning decrease the harmful accumulation of nitric Oxide during ischemia and reperfusion in rat hearts;Circulation. Nov 30 1999, 100 (22).2260-6
- 44 Cable DG, Caccitolo JA, Caplice . Therole of gene therapy for intimal hyperplasia of baypass grafts. Circulation, Nov 9·1999,53 (8) 11392-6.
45. Shinozaki K. Kashiwagi A Nishio Y Okamura Abnormal biopterin metabolism is major cause of impaired endothelium- dependentrelaxation



Through nitric oxide/O₂- imbalance in insulins-resistant rat aort Diabetes,
Dec 1999, 48 (12).2437-45

46 Uribe RM; Lee S, Rivier C. Endotoxin Stimulates nitric oxide production in
the paraventricular nucleus of the hypothalamus through nitric oxide sythase
I:correlation with hypothalamic-pituitary—adrenal axis activation
Endocrinology, Dec 1999,140 (12) :5971-81.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN