

Recibido: 01.01.2022 • Aceptado: 11.11.2022

Palabras clave: COVID-19, obesidad, prediabetes, población infantil.



Obesidad: la inflamación, sus repercusiones y tratamientos

JOSÉ FRANCISCO GAYTÁN RIVERA

ga377922@uaeh.edu.mx

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

ANDRÓMEDA LIÑÁN RICO

CÁTEDRA PATRIMONIAL CONACYT, UNIVERSIDAD DE COLIMA

ALMA BARAJAS ESPINOSA

alma_barajas@uaeh.edu.mx

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

La obesidad se desarrolla de manera gradual, con el incremento del peso corporal asociado a un desequilibrio calórico en la dieta. Generalmente, dicho aumento se relaciona con el crecimiento en la masa de tejido adiposo graso que es acumulada en diferentes depósitos corporales. Sin embargo, la obesidad va más allá del aumento de peso corporal, ya que al ser una enfermedad multifactorial puede involucrar la aparición de múltiples comorbilidades asociadas a cambios metabólicos (diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina, entre otras), factores ambientales, genéticos, psicológicos, estilos de vida, entre otros. La obesidad debe considerarse como una enfermedad crónica, pues constituye un grave problema de salud en todo el mundo, desencadena daños severos al organismo y disminuye tanto la esperanza como la calidad de vida del individuo (Enrique Soca, Niño y Li, 2009). De hecho, la obesidad es el principal factor de riesgo de morbimortalidad a nivel mundial. A diferencia de otras condiciones patológicas, la obesidad es prevenible e incluso reversible, contrario a muchas de las manifestaciones clínicas derivadas de esta.

El síndrome metabólico (SM) se considera tanto un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad, así como también una posible consecuencia derivada de la misma, y se ha calculado una prevalencia mundial de hasta 25 por ciento, posicionándolo como una epidemia. Entre los factores asociados que desencadenan al SM, se encuentran la falta de actividad física, la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina. Por ende, la obesidad representa la principal fuente de riesgo a otras patologías relacionadas con el SM, como la tendencia a formación de coágulos (trombosis) y dislipidemias, reflejadas como niveles elevados de colesterol y lípidos en torrente sanguínea (Lizarzaburu Robles, 2014).

La obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) comparten algunas características clínicamente relevantes dadas por una elevación de la concentración de glucosa en la circulación y la presencia de un estado de inflamación crónica de bajo grado. El aumento en glucosa, al ser constante, ocasiona daño notable en la microcirculación y en la fisiología de varios tejidos, incluyendo la retina, los riñones, los nervios y el páncreas. Por su parte, la inflamación ocurre a nivel sistémico y afecta el funcionamiento de distintos órganos. Aun cuando existen estudios que indican que hasta el 80 por ciento de los individuos obesos no desarrollan DM-2, quizá por falta de otros cofactores, la obesidad es la principal etiología que conlleva hacia la resistencia a la insulina, el aumento en peso corporal es inversamente relacionado a la sensibilidad de los receptores de esta, desenlazando una retroalimentación positiva en la secreción de insulina por las células beta-pancreáticas, lo cual contribuye a la pérdida de sensibilidad de sus receptores. Dicho mecanismo de retroalimentación suele fallar a largo plazo y dar origen a una disfunción de las células beta que conllevan a una disminución en la regeneración celular con incremento de apoptosis o muerte celular programada (Enrique, Soca, Niño y Li, 2009).

La obesidad también repercute en la salud cardiovascular, con propensión a la insuficiencia cardíaca congestiva. Aunado a esto, la acumulación de ácidos grasos en el corazón suele producir daño provocando que el tejido adiposo libere adipocinas que determinan la disfunción del órgano. (Enrique *et al.*, 2009). Además, la obesidad se correlaciona con la formación de coágulos y un ambiente

inflamatorio crónico de bajo grado que favorece la aterosclerosis, y eventos isquémicos cardiovasculares. En consecuencia, disminuye el flujo sanguíneo hacia el corazón, suscitando una necrosis o muerte celular debido a la falta de oxígeno y nutrientes, condición que puede culminar en un infarto agudo al miocardio, angina de pecho y un coágulo que puede viajar a través de una arteria, llegar al cerebro y ocasionar un infarto cerebral (Fernández-Travieso, 2016). Otro factor de riesgo de la cardiopatía es el descenso en el nivel de lipoproteínas "saludables," las denominadas como lipoproteínas de alta densidad (HDL). (López-Jiménez y Cortés-Bergoderi, 2011).

El síndrome de resistencia a la insulina en pacientes con obesidad está correlacionado con la formación de tumores, de tal manera que conlleva a incrementar el riesgo de padecer cáncer de mama, cer-

vicouterino, próstata, riñón, colon, esófago, estómago, páncreas e hígado (Enrique *et al.*, 2009; Sánchez *et al.*, 2014). Se han postulado diferentes vías por las cuales la obesidad pudiese promover la aparición de algunos tipos de cáncer, entre ellas se incluye:

- 1) Daño al ADN por exposición prolongada a un medio de inflamación crónica.
- 2) Exposición a altas concentraciones de estrógenos producidos por el tejido graso.
- 3) Reacción cruzada entre los receptores parecidos al factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y la insulina.
- 4) Desregulación del desarrollo celular ocasionado por adipocinas (leptina y adiponectina) producidas por células grasas.

Cualquiera que sea la vía de señalización responsable, los datos indican que los individuos obesos son más propensos a desarrollar principalmente cáncer de cuello uterino agresivo (en mujeres) o tumores prostáticos voluminosos (en hombres).

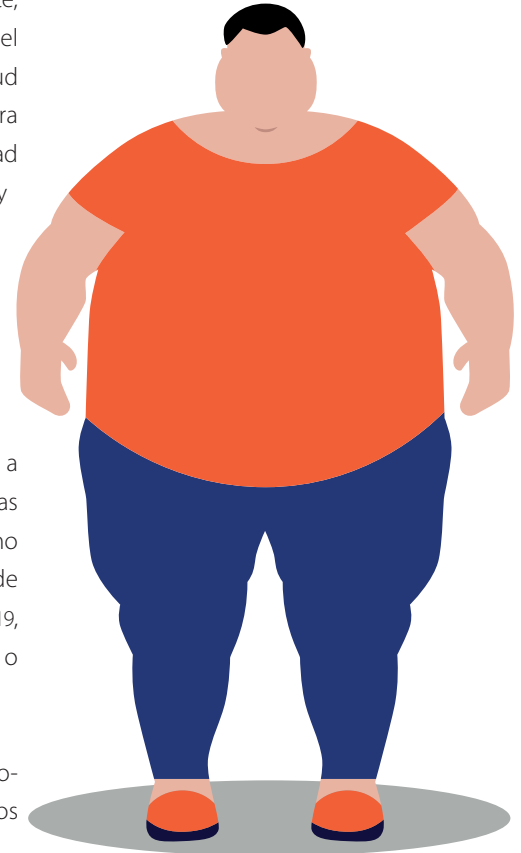
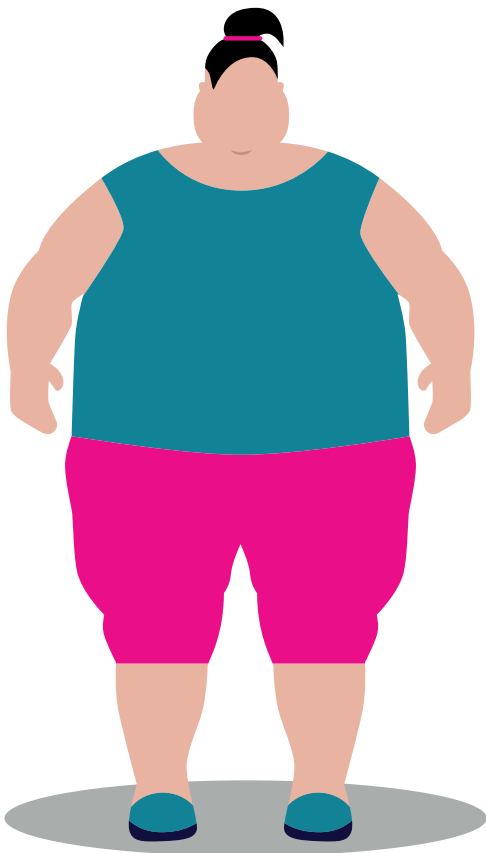
La obesidad en tiempos de COVID

La obesidad es un padecimiento de carácter crónico con riesgo de morbimortalidad. Consecuentemente, genera daños graves en la salud y calidad de vida del individuo (Enrique *et al.*, 2009). Los riesgos de salud anteriormente nombrados se desarrollan de manera lenta; pero recientemente se ha señalado a la obesidad como factor de riesgo con consecuencias inmediatas y hasta letales: COVID-19. Desde inicios de la pandemia por COVID-19 (fines de 2019-presente), estudios epidemiológicos de Kaeuffer *et al.* (2020) confirmaron una tendencia marcada entre pacientes obesos infectados y el desenlace de un cuadro grave de la enfermedad ocasionada por el coronavirus. Poco después, se reconoció públicamente a la obesidad y a otras patologías crónico degenerativas asociadas a esta (diabetes, hipertensión, etcétera), como un factor que elevaba significativamente el riesgo de presentar síntomas muy severos al contraer COVID-19, irrespectivamente del rango de edad del individuo o sexo (Petrova *et al.*, 2020; Leveau-Bartra, 2020).

La susceptibilidad de los individuos obesos a desarrollar cuadros graves por COVID-19 está dada por varios

factores asociados a las manifestaciones clínicas de la obesidad. Por un lado, la inflamación crónica de bajo grado presente en obesidad, se ha relacionado con cambios en la producción de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2) en tejido adiposo (Gómez-Zorita *et al.*, 2021). Dicha enzima ha sido el enfoque de numerosos estudios, ya que se ha identificado como el receptor de anclaje utilizado por SARS-CoV-2 para infectar a las células.

Otra manifestación clínica de la obesidad pareciera ser la deficiencia de vitamina D, la cual se cree repercute en el riesgo de infecciones y causa una respuesta inmune reducida, de esta forma compromete las defensas innatas del individuo y aumenta su susceptibilidad a complicaciones y mortalidad por COVID-19. Por esta razón, se comenzó a suplementar a pacientes

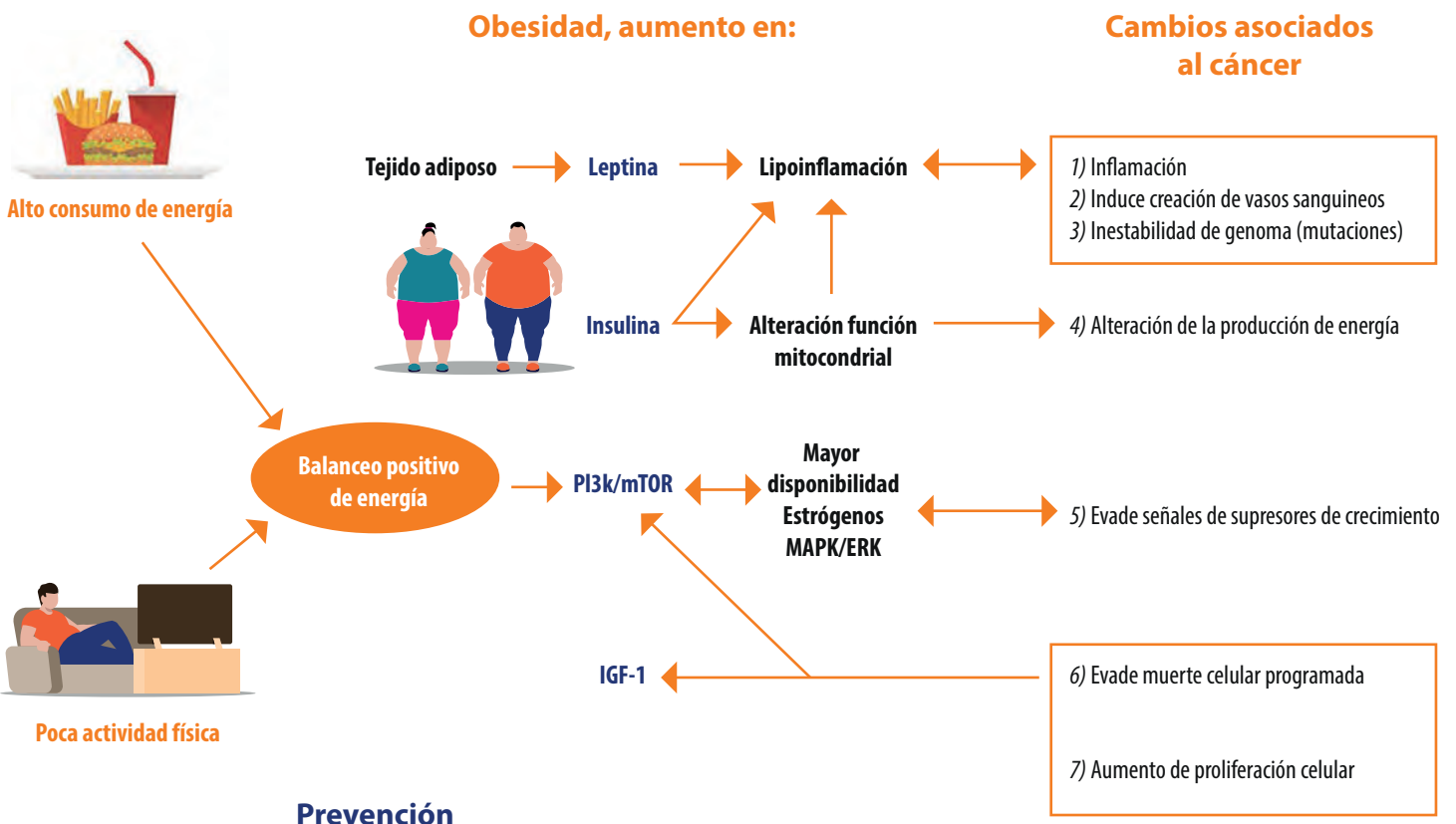


infectados con vitamina D, fue así que se disminuyó la severidad de infecciones respiratorias y se amortiguó la producción de citocinas proinflamatorias (Petrova *et al.*, 2020; Pérez Castrillón *et al.*, 2020). Al mes de septiembre de 2022, la guía de tratamiento para COVID-19 del National Health Institute (NIH) concluye que no hay suficiente evidencia en favor o en contra del uso de suplementos de vitamina D para el tratamiento de COVID-19.

Más aún, la obesidad está asociada con alteraciones en el microbiota intestinal (disbiosis) y esta relación parece ser bidireccional: causa-efecto. Dicha disbiosis causa una pérdida en la integridad de la barrera gastrointestinal y una respuesta inflamatoria de bajo grado a nivel intestinal. Se ha documentado que la infección por SARS-CoV-2 también repercute en una disbiosis, comúnmente causando síntomas gastrointestinales, entre otros. De hecho, los síntomas ocasionados por una disbiosis son muy parecidos a los que ocasiona el COVID-19 crónico (CCS): fatiga, alteraciones en el sueño, ansiedad, cefalea y diarrea (Hilpert y Mikut, 2021). Es

concebible deducir que un contacto cercano con SARS-CoV-2 por un individuo obeso, cuya función de la barrera intestinal está ya comprometida por los cambios en su microbiota, desenlace con mayor facilidad (comparado a un individuo con barrera intestinal intacta) en un cuadro agudo de COVID-19 o incluso de CCS.

Ya establecida la correlación entre obesidad y gravedad de COVID-19, quizá no sea



Prevención



Patologías asociadas a la obesidad

Cáncer:
seno, hígado, endometrio, páncreas y próstata

Enfermedades cardiovasculares



- Diabetes mellitus-2**
- Síndrome metabólico**
- Hipertensión**
- Dislipidemias**

La obesidad y diabetes mellitus tipo 2 comparten algunas características clínicamente relevantes dadas por una elevación de la concentración de glucosa en la circulación y la presencia de un estado de inflamación crónica de bajo grado

sorprendente que las personas obesas con COVID-19 sean, a su vez, más contagiosas. Se han descrito tres mecanismos importantes que pudiesen conllevar a dicho aumento en contagiosidad: primero, la eliminación del virus es más lenta en personas obesas; segundo, debido a la capacidad limitada y restringida de producir interferones, la obesidad produce un microambiente favorable para la producción de nuevas cepas de virus; y tercero, la carga viral en las gotículas exhaladas es proporcional a la edad y al IMC del individuo contagiado.

La obesidad ha sido un factor determinante en la respuesta a la pandemia, y de igual manera la pandemia ha impactado sobre la incidencia de la obesidad. La pandemia COVID-19 ha requerido de cambios drásticos en nuestro comportamiento y actividad diaria, incluyendo mecanismos de aislamiento social y de encierro, y con esto se ha asociado una significativa disminución en actividad física y cambios en los hábitos de alimentación, entre otros factores, que promueven el desarrollo de obesidad.

Terapias vigentes

Generalmente, el tratamiento para reducir la inflamación varía de acuerdo con el daño que se registre a nivel tisular. Por ello existen mecanismos que ayudan a revertir el proceso inflamatorio, y es importante orientar la terapéutica para aprovechar los efectos de los receptores que participan en la resolución de la inflamación mediante fármacos específicos. En lo que respecta a la obesidad, la inflamación crónica de bajo grado que la acompaña, afecta a diversos tejidos y su tratamiento farmacológico suele ser no-específico.

Actualmente, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) abarcan a una gran familia de fármacos empleados para modular,

de manera poco selectiva, la actividad enzimática de ambas ciclooxigenasas, enzimas que producen moléculas proinflamatorias como el tromboxano y prostaglandinas a partir del ácido araquidónico (COX-1 y COX-2). Entre los primeros fármacos en ser comercializados, como la nabumetona, nimesulida y meloxicam, muestran cierta selectividad preferente dependiente de la dosis, y a pesar de tener menor eficacia pueden coadyuvar en la resolución de la inflamación. Más reciente, algunos fármacos (celecoxib y rofecoxib) considerados antagonistas selectivos de la COX-2, se han aplicado para tratar inflamación crónica. Aun cuando mejoran la respuesta inflamatoria, todos cuentan con posibles efectos adversos, ocasionando problemas gastrointestinales, hemorragias, hasta cuadros severos o peligrosos. Por ende, debe mantenerse estrecha vigilancia en la administración o ingesta de estos fármacos para evitar otras complicaciones (Moreno y Mico, 2000).

Para disminuir el proceso inflamatorio crónico de bajo grado, característico de la obesidad, se encuentra el tratamiento farmacológico y no farmacológico. Se han comercializado fármacos para tratar dicha inflamación, los cuales incluyen: la sibutramina, el orlistat, lorcaserina, fentermina y topiramato LP, naltrexona, bupropion, liraglutida; dichos medicamentos son prescritos para contrarrestar la obesidad. En conjunto a esto, tanto en la población pediátrica como adulta, se les recomienda llevar un tratamiento ligado a una dieta saludable bajo asesoramiento nutricional en el que se empleen temas relevantes a una buena alimentación, terapia para diferenciar entre hambre y saciedad, conciencia sobre la importancia de mantener un peso saludable (Chávez y Zamarreño, 2016), y promoción de un régimen de ejercicio para mejorar la condición física de la persona. Esta última intervención cumple varios objetivos,

Egresado de la Licenciatura en Enfermería por la Escuela Superior de Huejutla-UAEH y trabaja en el proyecto "Procesos inflamatorios del tejido adiposo".



ya que la actividad física no solo permite mantener un balance entre ingesta y gasto energético, pero también disminuye el riesgo de padecer enfermedades crónicas degenerativas, cardiovasculares y muerte prematura, favoreciendo la calidad de vida (Abarca, 2016; Chávez y Zamarreño, 2016). En pacientes con obesidad mórbida, es posible que se recomiende primero el bypass gástrico, un método invasivo que consiste en la intervención quirúrgica del paciente con el propósito de disminuir la capacidad gástrica y la absorción de nutrientes, ya que se restringe el paso del alimento, eliminando una parte del estómago para producir saciedad (Chávez y Zamarreño, 2016).

Futuros blancos terapéuticos

La obesidad, definida como un estado crónico, representa un grave problema de salud a nivel mundial especialmente en países desarrollados. Su incidencia continúa aumentando, pues se ha triplicado desde la década de 1970. Existen múltiples factores que conllevan a dicho padecimiento y resultan en modificaciones considerables al tejido adiposo y a diferentes órganos, que culminan con un proceso inflamatorio sistémico en el que participan distintos tipos de moléculas proinflamatorias y mecanismos de señalización que influyen en las complicaciones derivadas de la obesidad.

Al ser una condición multifactorial, su tratamiento también debe considerarse multifacético; sin embargo, los tratamientos farmacológicos en existencia carecen de especificidad y, generalmente, de eficacia.

Por ende, es importante continuar y ampliar la investigación sobre los mecanismos celulares y moleculares implicados en la obesidad y en la inflamación crónica de bajo grado. Entre estos, se encuentran estudios experimentales en modelos murinos que contribuyen al descubrimiento de nuevos blancos terapéuticos que coadyuven en el tratamiento de obesidad.

Si bien el tejido adiposo representa una fuente importante de mediadores proinflamatorios, investigaciones de Ding *et al.* (2011) sugieren que el intestino es un órgano que contribuye de manera importante en el inicio del proceso inflamatorio ligado al consumo de dietas altas en grasas, por lo que también se ha propuesto que al modular la microbiota intestinal y/o la actividad de receptores que influyen en la cascada de señalización inflamatoria, se podría disminuir la inflamación a nivel intestinal y sistémico, y con esto revertir o incluso prevenir el daño causado a otros órganos metabólicos y tejidos (Ding y Lund, 2011). Una de las vías de señalización que algunos grupos de investigación, incluido el nuestro, han puesto especial interés es la señalización por purinas (purinérgica), de la cual se conoce que participa en distintos procesos inflamatorios y podría representar una alternativa de blancos terapéuticos novedosos en obesidad y diabetes. ^{UP}

Agradecimientos

Proyecto CONACYT 21854.

Referencias bibliográficas:

- Enrique, P., Soca, I. M., Niño, A., y Li, P. (2009). *Consecuencias de la obesidad* *Consequences of obesity*, 20(4), pp. 84-92. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/aci/v20n4/aci061009.pdf>
- Fernández-Travieso, J. C. (2016). Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 47(2), pp.106-119.
- Gómez-Zorita, S., Milton-Laskibar, I., García-Arellano, L., González, M. y Portillo, M. P. (2021). An overview of adipose tissue ace2 modulation by diet and obesity. Potential implications in covid-19 infection and severity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15). <https://doi.org/10.3390/ijms22157975>
- Hilpert, K. y Mikut, R. (2021). Is There a Connection Between Gut Microbiome Dysbiosis Occurring in COVID-19 Patients and Post-COVID-19 Symptoms? *Frontiers in Microbiology*, 12 (September), pp.1-5. Recuperado de: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.732838>
- Kaeuffer, C. *et al.* (2020) Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19: prospective analysis of 1,045 hospitalised cases in North-Eastern France, March 2020. *Eurosurveillance*, 25(48):2000895. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.48.2000895.
- Leveau-Bartra, H., Leveau-Bartra, O. A., Ausejo-Galarza, J. R., Córdova-Tello, I. M., Córdova-Tello, J. L., Chávez-Navarro, J. R. y Geng-Olaechea, L. E. (2020). Obesidad como factor de riesgo para mortalidad por COVID-19. *Revista Médica Panacea*, 9(3), pp. 184-188. Recuperado de: <https://doi.org/10.35563/rmp.v9i3.372>
- Petrova, D., Salamanca-Fernández, E., Rodríguez Barranco, M., Navarro Pérez, P., Jiménez Moleón, J. J. y Sánchez, M. J. (2020). Obesity as a risk factor in COVID-19: Possible mechanisms and implications. *Atencion Primaria*, 52(7), pp. 496-500. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.05.003>
- Shengli Ding y Pauline K. Lund (2011). Papel de la inflamación intestinal como evento temprano en la obesidad y resistencia a la insulina. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 14(1), pp. 328-333. Recuperado de: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283478727.Role>