

## Efectos Perjudiciales de la Inflamación de Bajo Grado Ocasionada por la Obesidad Deleterious Effects of Obesity-Induced Low-Grade Inflammation

*Jose Francisco Gaytan-Rivera<sup>b</sup>, Raquel Guerrero-Alba<sup>c</sup>, Fernando Ochoa-Cortes<sup>d</sup>, Alma Barajas-Espinosa<sup>a</sup>*

---

### Abstract:

There is a plethora of stimuli that can conduce to the development of inflammation. Generally speaking, inflammation can be defined as a localized response following tissue damage, and it can be subdivided into acute or chronic, depending on its duration. The noxious stimuli can be external, chemical, physical or biological in nature. The inflammatory response involves different immune cells and the production of a myriad of molecules. Drugs such as celecoxib and rofecoxib are regularly administered for chronic inflammation, attenuating the inflammatory response yet generating low to medium adverse effects due to drug nonspecificity or off-target effects. Obesity consists in weight increase associated with a caloric imbalance. The weight gain is associated to an increase in adipose tissue mass that is distributed in various body deposits. Development of obesity is multifactorial and carries with it the risk of generating grave consequences in the health and in the quality of life of patients. Due to the fact that obesity is linked to a state of chronic low inflammation, this further associates with the development of chronic conditions, amongst which we can find metabolic syndrome, cardiovascular disease, diabetes, respiratory problems, cancer, and recently it has highlighted as a risk factor in the development of severe COVID-19 symptomatology. In our country, it is estimated that more than half of the adult population is overweight, a statistic that has the tendency to continue increasing and which positions obesity as the epidemic of the upcoming decade.

### Keywords:

*Inflammation, obesity, adipose tissue, chronic inflammation.*

---

### Resumen:

Existen diversos estímulos que pueden conllevar al desarrollo de inflamación. La inflamación generalmente se define como una respuesta localizada subsecuente a un daño ocasionado en el tejido, puede subdividirse en aguda o crónica, según la duración. El agente nocivo puede ser externo, de naturaleza química, física, o biológica. La respuesta inflamatoria involucra diferentes células del sistema inmune y la producción de una amplia variedad de moléculas. Algunos fármacos como el celecoxib y rofecoxib tienen su aplicación en inflamación crónica, disminuyendo la respuesta inflamatoria, pero generando efectos adversos leves o moderados debido a la inespecificidad de los fármacos o por reacciones adversas de éstos. La obesidad consiste en el incremento del peso corporal asociado a un desequilibrio calórico. El aumento en peso corporal está relacionado a un incremento en la masa de tejido adiposo distribuido en diferentes depósitos del organismo. El desarrollo de obesidad se considera multifactorial y conlleva el riesgo de generar consecuencias graves tanto en la salud como en la calidad de vida de las personas. Ya que la obesidad conlleva a un estado de inflamación crónica de bajo grado, esta también se asocia con el desarrollo de condiciones crónicas, entre las cuales destacan el síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, diabetes, problemas respiratorios, cáncer, y recientemente ha sobresalido como un factor de riesgo del desarrollo de un cuadro COVID-19 agresivo. En nuestro país, se calcula que más de la mitad de la población adulta sufre de sobrepeso, cifra que tiene una tendencia al aumento y que posiciona a la obesidad como la epidemia de la próxima década.

### Palabras Clave:

*Inflamación, obesidad, tejido adiposo, inflamación crónica.*

---

<sup>a</sup> Autor de Correspondencia, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3961-3280>, Email: [alma\\_barajas@uaeh.edu.mx](mailto:alma_barajas@uaeh.edu.mx)

<sup>b</sup> Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Email: [ga377922@uaeh.edu.mx](mailto:ga377922@uaeh.edu.mx)

<sup>c</sup> Universidad Autónoma de Aguascalientes, Email: [raquel.guerrero@edu.uaa.mx](mailto:raquel.guerrero@edu.uaa.mx)

<sup>d</sup> Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1559-8012>, Email: [fernando\\_ochoa@uaeh.edu.mx](mailto:fernando_ochoa@uaeh.edu.mx)

## Introducción

Existen diversos estímulos que conllevan al desarrollo de inflamación. La inflamación generalmente se define como una respuesta localizada subsecuente a un daño ocasionado en un tejido biológico. El agente nocivo puede ser externo, de naturaleza química, física, o biológica. La respuesta inflamatoria que se desenlaza es una forma de protección para el organismo afectado, ya que los procesos inflamatorios inducen al aislamiento, contención y destrucción del agente causal. Como efecto secundario, es común que el tejido también sufra alteraciones a su integridad estructural y funcional; sin embargo, una vez resuelta la inflamación se activan mecanismos que promueven la regeneración del tejido dañado. Por lo tanto, para mantener la homeostasis de los tejidos, es importante resolver la inflamación; esto es un desafío para aquellos pacientes que desarrollan un cuadro clínico de inflamación crónica, ya que este perdura durante décadas o incluso durante la longevidad del individuo. Los síntomas externos de la inflamación incluyen: aumento de temperatura corporal, debido a la vasodilatación y el aumento del consumo de oxígeno; enrojecimiento de la zona afectada, a consecuencia del flujo sanguíneo; dolor, provocado por la liberación de prostaglandinas y mediadores químicos; y edema, como resultado de la acumulación de fluido intersticial 1. Los agentes nocivos que incitan a la inflamación también pueden ser derivados del interior del organismo, como parte de una patología existente, destacando aquí las enfermedades autoinmunes 2 y el cáncer 3.

Existen otros agentes externos que, al penetrar, desencadenan respuestas inflamatorias dentro del organismo una vez que son procesados. En este sentido, el consumo excesivo de alimentos altos en grasa saturadas y carbohidratos simples, los cuales forman el contenido principal de la dieta "occidental," se le reconoce como un estímulo al desarrollo de condiciones proinflamatorias 4. Cuando el consumo de dicha dieta excede al gasto de energía por falta de ejercicio ocasiona una acumulación anormal y excesiva de tejido adiposo, lo que a su vez conduce a cambios en la naturaleza de la flora intestinal, altera la absorción de nutrientes, favoreciendo así el desarrollo de obesidad y desordenes metabólicos en el consumidor 5. El objetivo del presente artículo es comprender el proceso inflamatorio desde una perspectiva general, abordando las implicaciones que éste puede ocasionar a largo plazo, además de describir su desarrollo durante la obesidad, condición de preocupación sanitaria a nivel mundial que comienza a recibir atención oportuna. Se revisarán posibles tratamientos farmacológicos y quirúrgicos, los cuales proveen maneras indirectas de contrarrestar la inflamación de bajo grado, ya que conllevan a una disminución en la acumulación de grasa 6.

## Proceso Inflamatorio

La respuesta inflamatoria involucra múltiples células del sistema inmune, tanto en la producción como en liberación de moléculas de señalización y factores de coagulación. Como referencia, algunas de las células que intervienen en el proceso inflamatorio, son: neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos 7. A su vez, dichas células liberan moléculas que causan respuestas inflamatorias, las cuales destacan: interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 8, quimiocinas, metabolitos lipídicos (ejemplo, derivados del ácido araquidónico), inmunoglobulinas, moléculas de adhesión celular (MACs), selectinas, integrinas y sus ligandos, las cininas y factores de coagulación (González-Costa & Padrón González, 2019). Es importante recalcar que el proceso inflamatorio habitualmente se subdivide en etapas, cuyas delimitaciones suelen ser algo difusas, así como también se clasifica según su duración temporal y el grado de afectación.

## Inflamación Aguda versus Crónica

El proceso inflamatorio típicamente se clasifica como agudo, crónico de bajo grado o crónico, según el tiempo que este perdure. Generalmente, la inflamación aguda es una respuesta inmediata ante un agente agresor con tendencia a liberar mediadores de defensa del huésped, y tiende a resolverse en cuestión de horas o días 9 puede ser localizada o sistémica, y se le considera de carácter protector 10. Posterior al daño tisular, inicia una cascada compleja de interacciones bioquímicas y celulares, mediadas por la actividad de moléculas reconocidas hace más de cuatro décadas como son las prostaglandinas 11 y, más recientemente, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), entre otras 12. Los cambios funcionales en la microvasculatura resultan en una acumulación de líquido en el tejido intersticial (edema) y transmigración de leucocitos (principalmente neutrófilos) en la zona lesionada. En conjunto, con el aumento de flujo sanguíneo que recorre rápidamente a través de las paredes arteriales y el aumento en la permeabilidad vascular conlleva a la aparición de signos de respuesta inflamatoria aguda. Por ende, en este tipo de inflamación puede haber una recuperación parcial poco después de activarse las citocinas antiinflamatorias que participan en la resolución de la inflamación. A su vez, la inflamación crónica de bajo grado se caracteriza por la elevación en los niveles circulantes de citosinas inflamatorias, infiltración de macrófagos en tejidos periféricos. Este proceso no induce a lesión o pérdida de la funcionalidad del tejido infiltrado. Principalmente, la inflamación sistémica de bajo grado se asocia con el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas en pacientes con obesidad, por lo que

se considera a esta evolución inmune como metainflamación 13. Por el contrario, la inflamación crónica puede durar meses o años, aun después de que desaparece la inflamación aguda que la desencadenó. Algunas de las posibles causas que pueden desarrollar esta respuesta son: fallas en la resolución de la inflamación aguda debido a patógenos, persistencia de cuerpos extraños y/o problemas de autoinmunidad. En consecuencia, la inflamación crónica genera daños graves, desencadenando una neovascularización, fibrosis y necrosis tisular, provocando daño a órganos y elevando el riesgo de enfermedades, por lo tanto, no hay una recuperación favorable y, aunado a esto, se suscita una retroalimentación positiva del proceso inflamatorio (Borges & Alvarado, 2015).

### **Células Reguladoras**

La inflamación es un proceso fisiológico cuya función es erradicar un agente patógeno y reparar el tejido lesionado a través de la secreción de mediadores inflamatorios y el reclutamiento de células inmunes. Para que dé inicio un proceso inflamatorio, se activan mecanismos de señalización que promueven la liberación de citocinas dando paso a una respuesta anti y proinflamatoria. Dependiendo de su naturaleza, estas citocinas juegan un papel importante en el desarrollo de células que favorecen y prevalecen en la respuesta inflamatoria. Entonces, aquellas citocinas proinflamatorias que derivan de los linfocitos Th1, macrófagos, neutrófilos y mastocitos, tales como: interleucina (IL-1, 6 y 8), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y el factor activador plaquetario (PAF), estimulan el sistema inmunitario y, a su vez, actúan en el comienzo de la cascada inflamatoria, teniendo así una reacción inmediata frente a estímulos dañinos. Al contrario, citocinas derivadas de linfocitos Th2, tales como, interleucinas (IL-4, 10) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), tienen actividad supresora sobre el sistema inmune. Estas citocinas principalmente se correlacionan con la respuesta inflamatoria a corto o a largo plazo a nivel tisular. Su acción es bloquear la acción de las citocinas proinflamatorias y disminuir la inflamación después de una reacción de defensa (González-Costa & Padrón González).

El tratamiento para reducir la inflamación varía de acuerdo con el daño que se registre a nivel tisular, de tal modo que existen mecanismos que ayudan a restablecer el proceso inflamatorio. En este sentido, es importante orientar la terapéutica para aprovechar los efectos de los receptores que participan en la resolución de la inflamación mediante agonistas específicos. Sin embargo, dos enzimas con actividad proinflamatoria clásica como: la ciclooxigenasa 1 (COX-1), expresada de manera constitutiva y la

ciclooxigenasa 2 (COX-2), expresada de manera regulada. De tal forma que ambas enzimas son similares, pero una característica diferencial es su localización en el organismo. En primer lugar, la COX-1 se constituye en tejidos, con mayor prevalencia en el riñón y tracto gastrointestinal. Segundo, la COX-2, puede expresarse en células bajo el efecto de un estímulo como los mediadores químicos de la inflamación, de ahí que mantiene mecanismos inflamatorios y amplifica señales dolorosas en el área inflamada 14.

### **Tratamiento farmacológico para la inflamación: Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) e inhibición de la ciclooxigenasa**

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son probablemente el grupo de fármacos más frecuentemente prescritos en todo el mundo. A pesar de las diferencias químicas y estructurales entre ellos, comparten propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, lo que los convierte en unos de los pilares básicos para el tratamiento de analgesia. Principalmente, entre los fármacos clásicos podemos hallar el ibuprofeno, el diclofenaco, y el naproxeno. Actualmente los AINEs, en su mayoría afectan notablemente debido a su acción no selectiva a la actividad enzimática que ejercen en ambas ciclooxigenasas. Los primeros fármacos en ser comercializados, tales como, el ácido acetilsalicílico, la nabumetona, nimesulida y meloxicam, muestran cierta selectividad preferente y, a pesar de tener menor eficacia, pueden actuar favorablemente en el proceso inflamatorio. Otros fármacos considerados antagonistas selectivos de la COX-2, como el celecoxib y rofecoxib tienen su aplicación en inflamación crónica. Estos medicamentos disminuyen la respuesta inflamatoria, pero ocasionan efectos adversos leves o moderados, como problemas gastrointestinales, hemorragias, y llegar hasta cuadros severos. Por ende, debe mantenerse estrecha vigilancia en el momento de ingerir estos fármacos para evitar complicaciones 14.

### **Obesidad**

La obesidad consiste en el incremento del peso corporal asociado a un desequilibrio calórico. El aumento en peso corporal está relacionado a un incremento en masa de tejido adiposo graso que se distribuye en diferentes depósitos del organismo. El desarrollo de obesidad se considera multifactorial debido a la aparición de múltiples comorbilidades que pueden asociarse a cambios metabólicos (Diabetes Mellitus tipo 2, resistencia a la insulina, etc.), factores genéticos, ambientales, socioculturales, entre otros 15.

Estudios epidemiológicos han identificado factores en etapas tempranas de la vida que pueden predisponer a un futuro desarrollo de obesidad y enfermedades

metabólicas. Algunos de estos factores incluyen: 1. El ser alimentado por medio de una lactancia mixta (fórmula y leche materna) desde los primeros meses de vida; 2. Sedentarismo; 3. Antecedentes de obesidad en padre y madre o ambos; 4. Un patrón de alimentación con predominio de carbohidratos, cereales, lácteos y granos, asimismo de un escaso consumo de frutas, vegetales y pescado 16.

La etiología de la obesidad depende tanto de factores internos como externos vinculados entre sí. Por ejemplo, el control alimenticio, el gasto de energía, la distribución de nutrientes entre los tejidos, el proceso de catabolismo frente a anabolismo y el incremento en la proliferación del número de citocinas que se desarrollan en los depósitos de grasa. Es decir, existe una interrelación entre procesos celulares que provocan una alteración de componentes que favorecen positivamente en el desarrollo de obesidad, si bien pueden ser hereditarias o adquiridas como consecuencia a exposiciones ambientales, en particular, en edad temprana como parte del desarrollo 17.

### **Prevalencia de Obesidad**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, desde el año 1980 hasta la actualidad, se ha duplicado mundialmente la incidencia de personas obesas, en el año 2014 la prevalencia de adultos con sobrepeso fue de aproximadamente de 1,900 millones, de los cuales, casi 32% (600 millones) eran obesos. Por esta razón, la OMS ha declarado a la obesidad como "la epidemia del siglo XXI" debido a las altas proporciones epidémicas que ha alcanzado en países desarrollados a nivel mundial 18. En comparación con el total de obesos, el número de casos positivos registrados de COVID-19 a octubre 2021, pandemia que ha frenado al mundo por casi dos años, es 10 veces menor, sumando 230 millones 19. Hace cuatro décadas, el número de personas con peso normal era mucho mayor en comparación con el de personas obesas, sin embargo, esta situación se ha invertido y en la actualidad el número de personas obesas se ha duplicado en comparación con el número de personas con peso normal. De ser así, para el año 2030 se estima que más del 40% de la población tendrá sobrepeso y más de la quinta parte tendrá obesidad, expresando cifras alarmantes para la humanidad 18.

### **Células Grasas: Adipocitos**

Las grasas son biomoléculas obtenidas de la alimentación y se almacenan en el tejido adiposo del organismo. Tejido reconocido por su función de reserva energética y por ser un órgano endocrino. Anatómicamente, este tejido se acumula de acuerdo al fenotipo distintivo entre hombre y mujer, es decir, por patrones de grasa androide y ginecoide. Las células primarias del tejido adiposo son los adipocitos, los cuales son generados a través del proceso

de adipogénesis. La adipogénesis consiste en la producción de progenitores de adipocitos por las células pluripotentes, y su subsecuente maduración a adipocitos establecidos 20. La grasa parda posee características tales como tener un núcleo central, abundante citoplasma, una alta densidad de mitocondrias con función especializada gracias a la incorporación de un polipéptido purinérgico, termogénica, además de contener citocromo que le confiere el color pardo al tejido, así como también, dispone de capilares y terminaciones nerviosas 21 22. Su localización predomina mayormente en recién nacidos (aproximadamente 5% de su peso corporal), en regiones axilar, interescapular, inguinal, cuello y grandes vasos del tronco. Sin embargo, en el adulto mayor esta grasa disminuye notoriamente de acuerdo con la edad y el estilo de vida.

La grasa blanca es la de mayor predominio en el organismo. Sus adipocitos son uniloculares, con un núcleo de menor tamaño, escasa variedad de mitocondrias, poca vascularización e inervación. Posee funciones autócrinas, parácrinas y endocrinas, al igual que su localización en el organismo en tejidos subcutáneo, visceral y muscular y el porcentaje varía de acuerdo a la cantidad de grasa que esté presente 23. Esta grasa tiende a reaccionar a procesos celulares que, finalmente, pueden ocasionar una disfunción endotelial, provocando complicaciones metabólicas 21.

Generalmente, los adipocitos de una persona obesa sufren un engrosamiento haciendo que el tejido adiposo pierda su forma original alterando su correcto funcionamiento y aumentando la proliferación de adipocinas, lo que genera cambios en el metabolismo produciendo una inflamación. La liberación de adipocinas con acción antiinflamatoria en comparación con las de acción proinflamatoria y su desequilibrio promueven una disfunción de los adipocitos e influye en el desarrollo de desórdenes metabólicos que acompañan a la obesidad. Esto se debe, en gran medida, a que los adipocitos tienen la capacidad de responder a señales neurales que promueven el hambre o saciedad, la sensibilidad a la acción de la insulina, el almacenamiento de lípidos, procesos de coagulación, etc. El proceso inflamatorio hace notoria la capacidad de remodelación que tiene el tejido adiposo blanco derivado de una hiperplasia (aumento en número de adipocitos) e hipertrofia (aumento en tamaño de adipocitos), la remodelación vascular y la matriz extracelular suscitando alteraciones en función del tejido adiposo, dando paso a resistencia a la insulina, desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, entre muchas más (Vega-Robledo & Rico-Rosillo, 2019).

### **IMC y Obesidad**

Para determinar el peso corporal de un individuo, comúnmente se utiliza un parámetro denominado Índice de Masa Corporal (IMC) que es igual al peso en kilogramos dividido entre el cuadrado de la talla expresado en metros. En general, el IMC de una persona es una medida considerada de su peso con relación a su estatura y, el resultado obtenido sirve como una estimación rápida de la grasa corporal. Clasifica a las personas en categorías de peso, por ejemplo, con bajo peso, peso normal, sobrepeso y con obesidad (grados I, II, III). Además, constituye una medida útil, práctica y fácil de calcular el índice de obesidad en un individuo. Sin embargo, el IMC no se recomienda como una herramienta para determinar obesidad en la población pediátrica menor a los 9 años de edad 24. Si bien con el avance de la tecnología, se han desarrollado otras pruebas que permiten medir la grasa corporal, tan solo la resonancia magnética y la tomografía computarizada, han sido de gran utilidad para observar mediante imágenes las áreas con mayor predominio de grasa en el organismo. Sin embargo, estas pruebas suelen tener dificultades al momento de realizarlas, ya que el volumen del individuo puede ser un factor de impedimento para llevar a cabo el estudio pertinente. Así como también, la antropometría como técnica alternativa fundamentalmente importante para la evaluación de la composición corporal, peso, talla y perímetro de la cintura del individuo (Sánchez et al., 2016).

### **Obesidad: Entorno Proinflamatorio**

La prevalencia de tejido adiposo visceral en un individuo se asocia con la aparición de enfermedades metabólicas. Dicha observación resulta debido a que la obesidad promueve la producción y secreción de mediadores inflamatorios incluyendo TNF $\alpha$ , IL1, IL6 y MCP-1. Mas aun, se aumenta la concentración circulante de leptina y se reduce la adiponectina, condición que se torna crónica, y se desenlaza un cuadro proinflamatorio de bajo grado que, a mediano o largo plazo, desencadena respuestas de resistencia a la insulina, hipertensión, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares e, incluso, cáncer 25.

La quemerina es una adipocina inflamatoria asociada con aumento en la ingesta de alimentos que también ha sido implicada en la promoción de angiogénesis, hiperplasia, hipertrofia en tejido adiposo blanco, pero no en el marrón (Jeong et al., 2021). Interesantemente, se ha encontrado que las células grasas de animales obesos producen grandes cantidades de MCP-1, sustancia que atrae macrófagos al tejido graso 26. El tejido adiposo proveniente de individuos delgados consiste de macrófagos tipo M2, los cuales se pueden diferenciar al tipo M1 bajo condiciones de obesidad. Dicha

diferenciación de macrófagos pudiera ser a un factor detonante del desarrollo de resistencia a la insulina 27. Un punto de control interno en los macrófagos tipo M1 es la estimulación de la autofagia o la auto digestión, un proceso de muerte celular que conlleva a una disminución en su población 28. Sin embargo, en modelos murinos de obesidad, este punto de control interno se pierde, resultando en una acumulación de macrófagos M1 en animales obesos 29. Estudios preliminares sugieren que la aplicación de la fosfolipasa A2, derivada del veneno de abeja, contrarresta la conversión de macrófagos a tipo M1, y su aplicación se asocia con una pérdida en peso corporal en un modelo de ratones obesos 30.

### **Tratamiento para la Obesidad**

Se han desarrollado fármacos como la sibutramina, el orlistat, lorcaserina, fentermina y topiramato LP, naltrexona, bupropion, liraglutida, cuyo propósito es contrarrestar la obesidad. Se sugiere que la primera opción de tratamiento en pacientes pediátricos y adultos debe de incluir la promoción de una rutina de ejercicio regular y llevar una dieta saludable, para lo cual se sugiere asesoramiento nutricional en el que se empleen temas relevantes a una buena alimentación, diferencias entre hambre y saciedad, la importancia de ganar y perder peso (Chávez & Zamarreño, 2016). La actividad física es considerada la primera opción para mantener un buen gasto energético y un peso corporal saludable, ya que sus beneficios abarcan diversas ramas de la salud personal. Entre otras cosas, el hacer ejercicio aminora el riesgo de padecer enfermedades crónico-degenerativas, cardiovasculares, mejora la condición física del individuo, aporta a la salud psicológica y mejora la calidad de vida 31 32. Solo cuando esta primera opción de tratamiento no es suficiente para disminuir el índice de obesidad, se recomendaría el uso de tratamiento farmacológico, en conjunto con los cambios en estilo de vida. Cuando la obesidad es muy severa, se puede considerar un tratamiento aún más invasivo, la cirugía.

Los tratamientos quirúrgicos para tratar la obesidad mórbida son cirugías bariátricas que pueden ser de tres tipos: a) la gastrectomía tubular que consiste en eliminar aproximadamente el 80% del estómago, b) el bypass gástrico cuya intervención consiste en una incisión de 20 a 30 cm a nivel abdominal, cortando una pequeña parte del estómago para producir saciedad, ejerciendo una restricción al paso del bolo alimenticio 32 y c) cruce duodenal o derivación bilio-pancreática que consiste en realizar por un lado una gastrectomía tubular y por otro lado, un bypass bilio-pancreático mediante el cual las secreciones digestivas se derivan al final del intestino delgado lo que altera de manera importante la absorción de nutrientes.

### **Complicaciones de la Obesidad**

La obesidad se define como la acumulación excesiva de grasa en el tejido adiposo situándose en diferentes regiones del organismo, siendo la visceral la de mayor predominio 9. Debido a que es una condición crónica, la obesidad constituye un grave problema de salud pública y es la principal causa de morbimortalidad a nivel mundial, provocando deterioro del organismo, decreciendo la esperanza y calidad de vida del individuo afectado (Enrique et al., 2009). Como resultado, la obesidad desencadena un síndrome metabólico (SM) que engloba todo un conjunto de desórdenes metabólicos. Existe evidencia de que la obesidad es un factor de riesgo para desarrollar más patologías dentro del síndrome metabólico, incluyendo la trombosis y dislipidemia 33.

La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se relacionan estrechamente, ésta última es una enfermedad crónica en el que hay un incremento en los niveles de glucosa en sangre, esto debido a una disfunción de receptores de glucosa y a una deficiencia en la producción de insulina por las células beta del páncreas. Habiendo dicho esto, la predisposición genética también juega un rol muy importante en el desarrollo de DM-2, ya que 80% de los pacientes obesos que presentan DM-2 tienen antecedentes familiares.

Añadido a la predisposición genética, padecer de obesidad favorece la resistencia a la insulina. Conforme aumenta el peso corporal y disminuye la sensibilidad de los receptores, se estimula la sobre secreción de insulina como mecanismo de compensación. Sin embargo, dicho mecanismo de compensación suele fallar a largo plazo y dar paso a una disfunción de las células pancreáticas, lo que conlleva a una disminución en producción de insulina. En gran medida, la obesidad va tomando más terreno en las enfermedades cardiovasculares, pues provoca una debilidad en el corazón suscitando una insuficiencia cardíaca congestiva. También, los ácidos grasos en el corazón producen daño ya que inducen a que el tejido adiposo libere adipocinas ocasionando una disfunción al órgano 34. Además, la obesidad participa en la formación de coágulos y de un estado inflamatorio crónico de bajo grado que acelera la acumulación de placa en las paredes de los vasos sanguíneos y, a su vez, esta irrigación ocasiona lo que se conoce como cardiopatía isquémica. Entonces, hay una disminución del flujo del riego sanguíneo hacia el corazón desencadenando una necrosis debido a la falta de oxígeno y nutrientes dando como resultado un infarto agudo al miocardio, angina de pecho y una trombosis que puede viajar a través de una arteria y llegar al cerebro causando un infarto cerebral 35. Otro factor de riesgo es la disminución en el nivel de lipoproteínas de alta densidad (HDL) debido a los efectos de la proteína transferidora de ésteres de colesterol que

favorece su eliminación y reducción del torrente sanguíneo 36

Asimismo, el síndrome de resistencia a la insulina en personas con sobrepeso u obesidad aumenta el riesgo de desarrollar cáncer, una de las principales causas de muerte en el mundo, como son cáncer de mama, cervicouterino, próstata, riñón, colon, esófago, estómago, páncreas e hígado 34 37. Por lo tanto, se han descrito diferentes mecanismos para explicar cómo la obesidad puede aumentar el riesgo de padecer algún cáncer: de los cuales destacan: 1. Inflamación crónica de bajo grado, que con el tiempo, ocasiona daño al ADN; 2. El tejido graso produce cantidades en exceso de estrógenos; 3. Mayor aporte de insulina en sangre y del factor-1 de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1); 4. Las células grasas producen adipocinas (leptina y adiponectina), las cuales estimulan o inhiben el crecimiento celular y tienen efectos directos e indirectos en otros reguladores de crecimiento celular. Datos alarmantes indican que las mujeres tienen mayor incidencia de padecer cáncer de cuello uterino y hombres obesos tienen con alta frecuencia tumores prostáticos voluminosos (Enrique et al., 2009) 37 COVID-19 y Obesidad.

La obesidad es un padecimiento de carácter crónico con riesgo de generar complicaciones en la salud y calidad de vida del individuo 34. Además, se ha implicado en el desarrollo de más de 20 condiciones crónicas (síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, diabetes, problemas respiratorios), más de 10 tipos de cáncer, y obteniendo mucha atención en los últimos dos años ya que se determinó ser un importante cofactor de riesgo para el desarrollo de un cuadro severo de Covid-19. Si bien aún no se tienen datos precisos de las afectaciones que ha generado la obesidad, su prevalencia ha comenzado a tener un gran protagonismo en el mundo. Recientemente, estudios epidemiológicos indican que sujetos con obesidad tienden a desarrollar una enfermedad más grave de Coronavirus (Petrova et al., 2020). Como consecuencia, los pacientes obesos pueden llegar a necesitar ventilación mecánica invasiva o cuidados intensivos a diferencia de pacientes delgados descartando factores como la edad, sexo o alguna patología crónico-degenerativa 18. Otro mecanismo biológico es la inflamación crónica, en pacientes obesos, el SARS-CoV-2 puede exacerbar aún más el proceso inflamatorio lo que implica un aumento en el nivel de moléculas inflamatorias circulantes comparado con sujetos delgados. Si bien el tejido adiposo es una pieza clave en el desarrollo del proceso inflamatorio crónico, se llevan a cabo estudios para determinar si este funciona como reservorio de la proteína ACE2 utilizada por el SARS-CoV-2 como punto de inicio para infectar la célula 38.

Por su parte, la deficiencia de vitamina D, incide en el riesgo de infecciones a nivel sistémico y disminuye la respuesta inmune. La deficiencia de esta vitamina participa en conjunto con la obesidad e incrementa la probabilidad de complicaciones y mortalidad por Covid-19. Es importante la suplementación de vitamina D para prevenir infecciones respiratorias y, por tanto, reducir la producción de citocinas proinflamatorias por parte del sistema inmune innato (Petrova et al., 2020) 39.

Aunado a esto, la disbiosis intestinal (alteraciones en las poblaciones de microbiota) juega un papel importante en la obesidad debido a que implica el desarrollo de posibles complicaciones de Covid-19. De hecho, la obesidad puede repercutir en el buen funcionamiento del microbioma intestinal pues tiende a desestabilizar de manera progresiva a ciertos tipos de bacteria que habita en el intestino y evita que se mantenga una barrera de protección contra infecciones. Por tal motivo, entre los protocolos de tratamiento para el Coronavirus, se encuentra el uso de probióticos para mantener un equilibrio a nivel intestinal e inmune 40 41. No hay evidencia que demuestra que personas con obesidad son más susceptibles a la infección por Coronavirus, pero emerge la posibilidad de que sean más contagiosas. Algunos autores describen 3 mecanismos potencialmente importantes que pueden arribar el contagio entre individuos. Primero, estudios realizados dan como resultado que las personas obesas suelen durar más tiempo en eliminar el virus. Segundo, debido a la capacidad limitada y restringida al producir interferones, la obesidad produce un microambiente favorable para la producción de nuevas cepas de virus. Tercero, hay una relación entre el IMC y la cantidad de virus infeccioso exhalado. Esto es claro en el sentido de que las personas con obesidad son más propensas a contagiar a otras debido a que tienen mayor carga viral lo que ocasiona afectaciones a la población por exposición del virus 42.

### Conclusión

El proceso inflamatorio puede originarse en respuesta a daños físicos, biológicos o químicos, y/o según su naturaleza tanto externa como interna. Dicho proceso inicia con una respuesta localizada siendo capaz de difundir a tejidos vecinos e incluso sitios distantes del punto de origen. Tanta es la magnitud como la duración temporal de un estado proinflamatorio que determina el daño colateral fisiológico ocasionado. La obesidad, problema de salud alarmante en todo el mundo, da origen a un estado inflamatorio de bajo grado y, de duración crónica. Como consecuencia, aumenta el riesgo de desencadenar patologías metabólicas, cuyos estragos se reflejan en el deterioro del estilo de vida, la disminución en productividad y en alto costo al sistema de salud pública. Por ende, se han desarrollado avances en la medicina, y diversos estudios han culminado en la determinación de tratamiento oportuno para el proceso inflamatorio en la obesidad. Sin embargo, se sigue

trabajando en este hecho alarmante que ha estado presente durante décadas. Dentro de este artículo, se revisa en breve el proceso inflamatorio para situar al lector dentro del contexto de la inflamación de bajo grado. Se aporta información sobre la prevalencia y complicaciones de salud que conlleva la obesidad, y se enlistan algunas de las estrategias adoptadas por profesionistas de salud para revertir la obesidad. Sin embargo, es importante enfatizar que aun falta mucho por conocer con respecto a las condiciones proinflamatorias desarrolladas, su severidad y los efectos desenlazados entre diferentes individuos. Se espera que el sistema de salud, así como el apoyo federativo, ponga un mayor énfasis en la necesidad de solucionar el problema de la obesidad en nuestro país, sin duda un problema de salud creciente, que se ha volcado una manera normal de vivir pero que, desgraciadamente, conlleva implicaciones muy serias para la salud de nuestros ciudadanos y que conllevará gastos muy grandes a nuestro sistema de salud en el corto-mediano plazo.

### Agradecimientos

Se agradece el apoyo al CONACyT por los fondos otorgados en el proyecto: CG-MG-20191002121322649-21854.

### Referencias

1. Villalba Herrera Ericka Wendie. Inflamación I. Rev Actual Clínica. 2014;43(1):2261-2265.
2. Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. Int J Obes. 2020;44:1790-1792.
3. Zahedi H, Djalalinia S, Asayesh H, et al. A Higher Dietary Inflammatory Index Score is Associated with a Higher Risk of Incidence and Mortality of Cancer: A Comprehensive Systematic Review and Meta - Analysis. Int J Prev Med. 2020;11:1-24. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM
4. Thorburn AN, Macia L, Mackay CR. Diet, Metabolites, and "Western-Lifestyle" Inflammatory Diseases. Immunity. 2014;40(6):833-842. doi:10.1016/j.immuni.2014.05.014
5. Zinöcker MK, Lindseth IA. file:///F:/OBESIDAD/fisiopatologia-de-la-ciclooxigenasa-1-y-ciclooxigenasa-2.pdf. Nutrients. 2018;10:1-15. doi:10.3390/nu10030365
6. Barquera S, Rivera J. Country Focus Obesity in Mexico: rapid epidemiological transition and food industry interference in health policies. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(September):746-747. doi:10.1016/S2213-8587(20)30269-2
7. Rankin JA. Biological mediators of acute inflammation. AACN Clin Issues. 2004;15(1):3-17. doi:10.1097/00044067-200401000-00002
8. Vega Robledo GB. Inflamación. Rev Fac Med UNAM. 2008;51(5):220-222. <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2008/un085k.pdf>
9. González-Costa M, Padrón González AA. CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS ARTÍCULO DE REVISIÓN La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI Inflammation from an immunologic perspective: a challenge to medicine in the 21st century. Rev Habanera Ciencias Médicas. 2019;18(1):30-44. <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2445>
10. Milagros Lisset León Regal, Ania Alvarado Borges, José Omar de Armas García, Luciano Miranda Alvarado Javier Antonio Varens

- Cedeño JÁC del S. Inflammatory Acute Response. Biochemical and Cellular Considerations. *Rev Finlay*. 2015;5(1):47-62.
11. Williams T, Morley J. Prostaglandinas como potenciadores del aumento de la permeabilidad vascular en la inflamación. *Nature*. 1973;246:215-217.
12. Van Bruggen N, Thibodeaux H, Palmer JT, et al. VEGF antagonism reduces edema formation and tissue damage after ischemia/reperfusion injury in the mouse brain. *J Clin Invest*. 1999;104(11):1613-1620. doi:10.1172/JCI18218
13. León-Pedroza JI, González-Tapia LA, Del Olmo-Gil E, Castellanos-Rodríguez D, Escobedo G, González-Chávez A. Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: From the molecular evidence to the clinical practice. *Cir y Cir (English Ed)*. 2015;83(6):543-551. doi:10.1016/j.circir.2015.05.041
14. García Meijide JA, Gómez-Reino Carnota JJ. Fisiopatología de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2. *Rev Esp Reumatol*. 2000;27(1):33-35.
15. Lezana M, Borja V, Blanco M, et al. OBESIDAD EN MÉXICO (Primera de tres partes). *Sist Nac Vigil Epidemiológica*. 2010;27(43):1-27.
16. Guerra Cabrera C, Vila Díaz J, Apolinaire Pennini J, Cabrera Romero A, Santana Carballosa I, Almaguer Sabina P. Risk factors associate with overweight and obesity in adolescents. *MediSur*. 2009;7(2):25-34.
17. Palou A, Luisa Bonet M. Challenges in obesity research. *Nutr Hosp*. 2013;28(5):144-153. doi:10.3305/nh.2013.28.sup5.6930
18. Leveau-Bartra H, Leveau-Bartra OA, Ausejo-Galarza JR, et al. Obesidad Como Factor De Riesgo Para Mortalidad Por Covid-19. *Rev Médica Panacea*. 2020;9(3):184-188. doi:10.35563/rmp.v9i3.372
19. Claudia P. Sánchez-Castillo, Edgar Pichardo-Ontiveros PL-R. Epidemiología de la obesidad. *Medigraphic*. 2004;140(2):3-20.
20. Mohsen-Kanson T, Wdziekonski B, Villageois P, et al. Development of Adipose Cells. In: Bastard J-P, Feve B, eds. *Physiology and Pathophysiology of Adipose Tissue*. Vol 9782817803. Springer; 2013:3-15. doi:10.1007/978-2-8178-0343-2\_11
21. Leroux MB. Tejido adiposo. *Arch argent dermatol*. Published online 2009:183-192.
22. Cannon B, Hedin A, Nedergaard J. Exclusive occurrence of thermogenin antigen in brown adipose tissue. *FEBS Lett*. 1982;150(1):129-132. doi:10.1016/0014-5793(82)81319-7
23. Sánchez JC, Romero CR, Muñoz LV, Alonso Rivera R. El órgano adiposo, un arcoiris de regulación metabólica y endocrina. *Rev Cuba Endocrinol*. 2016;27(1):105-119.
24. Vanderwall C, Clark RR, Eickhoff J, Carrel AL. BMI is a poor predictor of adiposity in young overweight and obese children. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):135-140. doi:10.1186/s12887-017-0891-z
25. Martínez LM. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecol*. 2018;2(October):1-16. doi:10.1590/SciELOPreprints.1200
26. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. 2006;116(6):1494-1505. doi:10.1172/JCI26498DS1
27. Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2018;128(4):1538-1550. doi:10.1172/JCI96139
28. Rodríguez López CP, Torres MCG, Aguilar Salinas CA, Medina ON. Mecanismos inmunológicos involucrados en la obesidad. *Investig Clin*. 2017;58(2):175-196.
29. Liu K, Zhao E, Ilyas G, et al. Impaired macrophage autophagy increases the immune response in obese mice by promoting proinflammatory macrophage polarization. *Autophagy*. 2015;11(2):271-284. doi:10.1080/15548627.2015.1009787
30. Jeong H, Lee C, Cheng C, Chou HC, Yang HJ, Bae H. Targeting of adipose tissue macrophages by bee venom phospholipase A2 attenuates high-fat diet-induced obesity. *Int J Obes*. 2021;45(8):1656-1667. doi:10.1038/s41366-021-00823-4
31. Abarca A. Ejercicio como tratamiento anti-inflamatorio. *Med Leg Costa Rica*. 2016;33(1):228-233.
32. Chávez R, Zamarreño J. Ejercicio físico y actividad física en el abordaje terapéutico de la obesidad y el sedentarismo. *Rev Cuba Med Física y Rehabil*. 2016;8(2):215-230. <http://www.sld.cu/sitios/revrehabilitacion/http://www.sld.cu/sitios/revrehabilitacion/>
33. Lizarzaburu Robles JC. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *An la Fac Med*. 2014;74(4):315. doi:10.15381/anales.v74i4.2705
34. Enrique P, Soca; I M, Niño A, Ii P. Consecuencias de La Obesidad Consequences of Obesity. Vol 20.; 2009. <http://scielo.sld.cu84>
35. Fernández-Travieso JC. Síndrome Metabólico y Riesgo Cardiovascular. *Rev CENIC Ciencias Biológicas*. 2016;47(2):106-119.
36. López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Obesidad y corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(2):140-149. doi:10.1016/j.recesp.2010.10.010
37. Sánchez R C, Ibáñez C, Klaassen J. Obesidad y cáncer: la tormenta perfecta. *Rev Med Chil*. 2014;142(2):211-221. doi:10.4067/s0034-98872014000200010
38. Cervera R, Espinosa G, Ramos M, et al. Respuesta Inmunoinflamatoria en la COVID-19. Published online 2020:24.
39. Pérez Castrillón J, Casado E, Corral Gudino L, Gómez Alonso C, Peris P, Riancho J. COVID-19 y vitamina D. Documento de posición de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Rev Osteoporos y Metab Miner*. 2020;12(4):155-159. doi:10.4321/s1889-836x2020000400009
40. Rosario V, Miranda M. Relación entre el SARS-CoV-2, la microbiota intestinal y la presencia de síntomas digestivos Relationship between SARS-CoV-2, gut microbiota and the presence of digestive symptoms. 2021;93(2):1-9. <http://orcid.org/0000-0002-5366-8018>
41. Déctor Lira DM. Microbiota. *Med Interna Mex*. 2020;36(Supl 4):34-36.
42. Petrova D, Salamanca-Fernández E, Rodríguez Barranco M, Navarro Pérez P, Jiménez Moleón JJ, Sánchez MJ. Obesity as a risk factor in COVID-19: Possible mechanisms and implications. *Aten Primaria*. 2020;52(7):496-500. doi:10.1016/j.aprim.2020.05.003