TÓPICOS SELECTOS EN EL PACIENTE OBESO CRÍTICAMENTE ENFERMO

Tópicos Selectos en el Paciente Obeso Críticamente Enfermo

Tópicos Selectos en el Paciente Obeso Críticamente Enfermo

Rubén Mauricio Navarrete Árauz
Wendy Milagros Tercero Martínez
Santiago Xavier Aguayo Moscoso
Lourdes Bersabe Quinatoa Ascanta
Jorge Luis Vélez Páez
Fernando Enrique Rueda Barragán
Pablo A. Vélez
Fernanda E. López
Mario Patricio Montalvo Villagómez
Yanira Alejandra Montalvo Lalaleo
Cristian André Montalvo Lalaleo
Daniel Torres Carpio
Alfredo Aguirre Enríquez
Glenda de Fátima Jiménez Alulima
José Murillo
Christian Castro Bustamante
Gustavo Velarde
Ana Godoy
María Godoy
Jhonny Carranza Jara
Pedro René Torres Cabezas
Manuel Jibaja
Ana María Díaz
Milton Tobar
Jorge Vélez
Fernando Jara
Leticia Chalaco
Ornella Pierucci
Kenia Luzuriaga Jiraldo
Julio Santamaría Zambrano
René De la Cruz Palma
Dayana Lomas Betancourt
Luis Marcillo Burgos
Johanna Monge Ponce

IMPORTANTE

La información aquí presentada no pretende sustituir el consejo profesional en situaciones de crisis o emergencia. Para el diagnóstico y manejo de alguna condición particular es recomendable consultar un profesional acreditado.

Cada uno de los artículos aquí recopilados son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

ISBN: 978-9942-627-00-1
DOI: http://doi.org/10.56470/978-9942-627-00-1
Una producción © Cuevas Editores
Enero del 2023
Av. República del Salvador, Edificio TerraSol 7-2
Quito, Ecuador
www.cuevaseditores.com

Impreso en Ecuador - Printed in Ecuador
Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Editores:
Dr. Jorge Luis Vélez Páez
Dr. Santiago Xavier Aguayo Moscoso

PRÓLOGO

La aparición de un libro cuya temática se refiere a un problema trascendente de la condición humana es siempre una buena noticia. Cuando este libro se enfoca en un problema trazador del grado de bien vivir y salud de la sociedad, entonces su aparición es realmente un hecho esperanzador.

Es el caso de la aparición de Tópicos Selectos en el Paciente Obeso Críticamente Enfermo, obra colectiva producida por jóvenes especialistas que desde diversos ángulos de la clínica de la obesidad, nos ofrecen un bien hilvanado panorama diagnóstico terapéutico sobre este flagelo global que azota también nuestra sociedad.

En efecto, no sólo el carácter pandémico de la obesidad, sino su articulación sindémica con otros problemas, ha convertido a esta patología en un componente mayúsculo de la mortalidad en el mundo, combinándose no sólo con la desnutrición sino con otros problemas del mal comer como el síndrome metabólico, que comparten bases etiopatogénicas semejantes. Es por estas circunstancia que desde la Academia Ecuatoriana de Medicina, dedicamos a la obesidad y diabetes un capítulo entero de la colección en varios tomos denominada "La medicina ecuatoriana en el siglo XXI" (Paredes & Hidalgo & Acosta & Jervis s .2018. Obesidad y diabetes en Ecuador en la medicina ecuatoriana en el siglo XXI, Tomo 1. Quito: Universidad Andina Simón Bolívar Corporación Editora Nacional).

Este breve prefacio no pretende recoger toda la riqueza de los elementos semiológicos y terapéuticos que el libro aporta, y que han sido formulados como una guía actualizada para el que hacer hospitalario en nuestra realidad. Sus quince capítulos componen una acertada selección de problemas del agravamiento del proceso clínico obesogénico, que van desde los elementos biomoleculares, genéticos y metabólicos, la farmacocinética, el impacto de la altura, todo aquello en diversas rutas fisiopatológicas las respectivas comorbilidades, hasta explicar los principales cuadros sindrómicos que conforman el estudio y tratamiento de la obesidad complicada en el contexto asistencial. Importantes recursos diagnóstico-terapéuticos de empleo frecuente, son presentados con una explicación de su manejo. Se dedica así mismo un capítulo a la obesidad como una comorbilidad frecuente en el SARS – CoV2, que agrava los escenarios de la pandemia.

Ahora bien, en el camino interminable del que hacer académico que busca cambios, la publicación de un libro como el que comentamos es un punto

de llegada pero también es una oportunidad de avance. La aparición de Tópicos Selectos en el Paciente Obeso Críticamente Enfermo, obra colectiva orientada a la innovación, por su naturaleza plantea nuevos desafíos a sus autores, más allá de su evidente beneficio en la consolidación de las buenas prácticas diagnóstico-terapéuticas sobre la obesidad. Dicho de otro modo, la valoración del mérito o mejor dicho, la trascendencia significativa de producir este libro, no debe agotarse en la publicación y la oferta de una guía de consulta. Si los y las autoras, una vez dado este paso fundamental de producir el libro, consolidándose como un colectivo con presencia, pueden abrir un nuevo horizonte frente a la lucha contra la pandemia de obesidad y movilizarse hacia una nueva dimensión, la publicación del libro podrá convertirse en un paso meritorio para avanzar a dos importantes metas adicionales.

Primero, asumir la obra como un "instrumento" movilizador que permita impulsar en los servicios un proceso de perfeccionamiento diagnóstico-terapéutico, basado en el desarrollo de lo que los expertos en la formación médica están llamando la "competencia estructural" de los especialistas y del personal de servicios. Es decir en un acicate para buscar que se inserte en el razonamiento y las operaciones clínicas de los profesionales, una comprensión integral de la determinación social de los casos que atienden en los servicios, del impacto de las condiciones del territorio en se gestó la problemática que traen los pacientes, así como de las restricciones que genera el lugar y condiciones de procedencia, para el manejo del caso y la consolidación de su mejoría (Harvey, M. 2020. How do we explain the social, political, and economic determinants of health? A call for the inclusion of social theories of health inequality within US-based public health pedagogy. Pedagogy in Health Promotion, 6 (4), 246-252).

Y segundo, como prolongación lógico analítica de lo anterior, la importancia de articular los actualizados conocimientos y depurada lógica clínica sobre la obesidad a lo que este libro y el trabajo de sus autores aportan sin duda, con los innovadores e incisivos hallazgos sobre la determinación de la obesidad que aporta una igualmente potente e innovadora investigación epidemiológica. Una línea potente de investigación que está mostrando cómo inciden pesadamente sobre nuestra comunidad, sobre nuestros pacientes, sobre la producción y decurso de sus cuadros sindrómicos, las condiciones de un sistema alimentario que induce masivos patrones colectivos de consumo de alimentos y patrones dietéticos de carácter simultáneamente obesógeno y tóxico. Y en ese contexto, comprender además, cómo se determina la capacidad de recuperación de los casos que atendemos y vuelven a la determinación de sus espacios de vida.

En definitiva quien escribe con beneplácito estas palabras, un investigador

de experiencia y maestro universitario de posgrado, se conmueve al atestiguar como en este caso, que en las nuevas generaciones de profesionales de la medicina, más allá de las agotadoras demandas de la práctica médica, la juventud profesional logra construir conquistas promisorias, que auguran nuevas y mayores jornadas en defensa de una medicina científicamente sustentada, a la vez que dotada de esa conciencia colectiva que engalana la ética de las y los mejores profesionales.

Dr. Jaime Breilh. MD. MSc. PhD.
Docente e Investigador.
Universidad Andina Simón Bolívar.

Tumbaco, Enero 28 del 2023

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

1. ***Obesidad: Historia, epidemiología, clasificación, fisiopatología, costos sanitarios.*** 13
Dr. Rubén Mauricio Navarrete Árauz
Dra. Wendy Milagros Tercero Martínez

2. ***Paradoja de la Obesidad*** 39
Dr. Santiago Xavier Aguayo Moscoso
Lcda. Lourdes Bersabe Quinatoa Ascanta

3. ***Obesidad y Altitud; ¿Aliados en el Covid-19 Grave?*** 57
Dr. Jorge Luis Vélez Páez
Dr. Fernando Enrique Rueda-Barragán

4. ***Comportamiento de las Adipocinas y los micro ARN en el Contexto del Paciente Obeso con Enfermedad Crítica*** 71
Dr. Pablo A. Vélez
Dra. Fernanda E. López

5. ***La Obesidad "Circulo vicioso de Desregulación Metabólica - Inflamación"*** 95
Dr. Mario Patricio Montalvo Villagómez
Egn Bio. Yanira Alejandra Montalvo Lalaleo
Egn Bio. Cristian André Montalvo Lalaleo

6. ***Obesidad y sus Efectos sobre la Farmacocinética en el Enfermo Crítico*** 127
Dr. Daniel Torres Carpio
Dr. Alfredo Aguirre Enríquez

7. ***Sedoanalgesia en el Paciente Obeso*** 139
Dra. Glenda de Fátima Jiménez Alulima
Dr. José Murillo

8. ***El Impacto del Sobrepeso y la Obesidad en la Función del Riñón*** 157
Dr. Christian Castro Bustamante

9. ***Ventilación en el Paciente Obeso, Estado del Arte*** 171
Dr. Gustavo Velarde
Dra. Ana Godoy
Dra. María Godoy

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

10. ***Cambios Hematológicos en el Paciente Obeso*** 193
Dr. Jhonny Carranza Jara

11. ***Obesidad y Estados Protrombóticos*** 205
Dr. Pedro René Torres Cabezas

12. ***El Paciente Obeso Neurocrítico: Consideraciones Especiales*** 235
Dr. Manuel Jibaja
Dra. Ana María Díaz
Dr. Milton Tobar

13. ***Traqueotomía en el Paciente Obeso Crítico. Estado del Arte*** 247
Dr. Jorge Vélez

14. ***Nutrición en el Paciente Obeso Críticamente Enfermo*** 259
Dr. Fernando Jara
Dra. Leticia Chalaco
Dra. Ornella Pierucci

15. ***Fisioterapia en Paciente con Obesidad*** 277
Lcda. Kenia Luzuriaga Jiraldo
Lcdo. Julio Santamaría Zambrano
Lcdo. René De la Cruz Palma
Lcda. Dayana Lomas Betancourt
Lcdo. Luis Marcillo Burgos
Lcda. Johanna Monge Ponce

CAPÍTULO 1

Obesidad: Historia, epidemiología, clasificación, fisiopatología, costos sanitarios.

Dr. Rubén Mauricio Navarrete Árauz
Dra. Wendy Milagros Tercero Martínez

Resumen
Con alcances pandémicos la obesidad fue, es y seguirá siendo una enfermedad y factor de riesgo para la progresión de otras enfermedades crónicas no transmisibles. El sobrepeso y la obesidad han dado muestra de su existencia a lo largo de la permanencia de las sociedades como resultado de una aparente adaptación biológica, que ayudó en los primeros homínidos al desarrollo intelectual de la especie; sin embargo, en la actualidad nos desarrollamos en un ambiente obesogénico, estas adaptaciones genéticas resultan contraproducentes, favoreciendo círculos viciosos que apunto de partida del simple disbalance entre reservas y gasto energético, llegan a generar incluso estados de inflamación crónica que llegan a niveles sistémicos. Cuando la ingesta calórica permanece constante, la necesidad del cuerpo por mantener los depósitos de energía hace que aparte de la hipertrofia del tejido, se favorezca la hiperplasia del mismo, desde de la sobredistención del adipocito y su ulterior disfunción y apoptosis celular, que disparan la respuesta inflamatoria, que a su vez genera aun más disfunción del tejido lo que perpetúa este estado inflamatorio local y alcanza niveles sistémicos. Pese a la capacidad hipertrófica e hiperplásica de este tejido, inclusive en el adulto, el exceso de triacilgliceroles no alcanza a ser depositado en los compartimientos subcutáneos y posteriormente viscerales, siendo captado este excedente por otros tejidos como el hepático o muscular donde generan resistencia insulínica, generando así otro círculo en detrimento de la homeostasis corporal. La hipertrofia visceral del tejido adiposo ha sido asociada directamente con mortalidad, no solo al ser desencadenante o acelerador de enfermedades crónicas, sino también al englobar un componente psicopatológico y dificultar hasta encarecer los servicios sanitarios; las proyecciones estadísticas de la globesidad son alarmantes y desalentadoras.

Abstract
With pandemic reaches obesity was, is and will continue to be a disease

and risk factor for the progression of other chronic non-communicable diseases. Overweight and obesity have shown their existence throughout the permanence of societies as a result of an apparent biological adaptation, which helped the first hominids to the intellectual development of the species; However, nowadays, where we develop in an obesogenic environment, these genetic adaptations are counterproductive, favoring vicious circles that, starting from the simple imbalance between reserves and energy expenditure, even generate states of chronic inflammation that reach systemic levels. When caloric intake remains constant, the body's need to maintain energy deposits causes, apart from tissue hypertrophy, its hyperplasia to be favored, at the starting point of adipocyte overdistention and its subsequent cell dysfunction and apoptosis, which they trigger the inflammatory response, which in turn generates even more tissue dysfunction, which perpetuates this local inflammatory state and reaches systemic levels. Despite the hypertrophic and hyperplastic capacity of this tissue, even in adults, excess triacylglycerols are not deposited in subcutaneous and later visceral compartments, this excess being captured by other tissues such as liver or muscle where they generate insulin resistance. thus generating another circle to the detriment of body homeostasis. Visceral hypertrophy of adipose tissue has been directly associated with mortality, not only by being a trigger or accelerator of chronic diseases, but also by encompassing a psychopathological component and making health services more difficult and more expensive; the statistical projections of globesity are alarming and discouragin.

Introducción

La mayoría de la población mundial entiende con la COVID-19, por primera vez lo que engloba una pandemia, su significado y alcance, sin embargo desde hace mas de 40 años se viene instalando insidiosa pero contundentemente, la que acertadamente se considera la pandemia del siglo y que inexorablemente marcará la dinámica social y sanitaria. Los datos no apuntan hacia una mejora de la situación a corto plazo. (1,2)

La "globesidad" (termino aceptado por la OMS en 2011) a diferencia del virus (que por cierto, es ya el ícono de toda enfermedad infecciosa transmisible, donde inclusive un infante identifica esa silueta redonda con espigas); no se identifica con ningún ícono visual e inclusive se va "normalizando" en la sociedad; aparte, las medidas de prevención y control para el desarrollo de SARS-COV-2 son claras y bastante bien documentadas; las medidas de prevención y control de la obesidad como factor de riesgo modificable o acelerador de las descompensaciones de las enfermedades crónicas no transmisibles, son opacadas o difuminadas por la explotación comercial de esta enfermedad. (2)

Como médicos familiares, intensivistas y como pacientes, somos testigos de las complicaciones que se desenmarañan del sobrepeso, complicaciones

que van desde la dificultad para tomar una muestra de sangre, la propensión a enfermedades vaginales durante la gestación, productos macrosómicos sépticos que complican el embarazo y el parto, pasando por el reto que supone superar un panículo adiposo exagerado para el cirujano en un procedimiento estándar y terminando en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con intubaciones, invasiones, movilizaciones y demás procedimientos dificultosos que junto a la fisiología alterada de los pacientes obesos, da como resultado un manejo mucho más complicado en comparación con el paciente normopeso. Es decir, no es lo mismo para el médico de cualquier nivel o especialidad atender a un obeso, como tampoco es lo mismo para un sistema de salud o seguro médico dar cobertura, sobretodo en lo que a costos se refiere, tomando en cuenta las complicaciones predecibles o no de esta patología y las subsecuentes.
La problemática se verá potenciada por lo que mencionamos letras atrás: el intento de explotación comercial de tratamientos e incluso dispositivos médicos que no han demostrado con evidencia científica fuerte u otros que aun mantienen datos controversiales o insuficientes en cuanto a su impacto sobre el control a largo plazo de la enfermedad. (1,2)

Historia
Los primeros homínidos al enfrentarse a ambientes hostiles dada la competencia de las pocas fuentes alimenticias, con cambios climáticos globales donde las posibilidades de mantenerse con vida eran escasas, en el reto diario de abastecerse de alimentos, evitando pasar en un instante de depredadores a presa, se vieron en la necesidad de desarrollar cambios fisiológicos evolutivos, los cuales fueron claves para el éxito de la especie. (3)

Hace menos de 7 millones de años dos genes implicados en la optimización de la entrada de azúcar en la célula mutaron: SLC2A1 y SLC2A4 encargados de formar proteínas que transportan glucosa dentro y fuera de las células; por lo que el almacenamiento de los carbohidratos en las células comenzó a ser mas efectivo. Ademas, a sabiendas que el cerebro funciona casi exclusivamente con esta molécula, estas modificaciones pueden haber desviado glucosa de los músculos hacia el cerebro de aquellos homínidos primitivos, demandando por tanto mayor riego sanguíneo, por lo que fue necesario el desarrollo del gen RNF213, que facilitó el ensanchamiento de las arterias carótidas, mismo gen que se ha mostrado implicado en la enfermedad de Moyamoya.(4) Dada la mutación de los mencionados genes el almacenamiento de energía se optimiza en los primeros homínidos. El futuro cuerpo humano se vuelve más eficiente en la captación , ahorro y almacenamiento de energía.
Otra adaptación mencionada es la digestión de los carbohidratos desde la primera fase de la digestión: puesto que la saliva contiene ptialina y amilasa, codificada por el gen AMY1, ambas enzimas fundamentales en

la primera fase de la simplificación de hidratos de carbono. Los humanos modernos cuyos ancestros fueron agricultores tienen más copias AMY1 que aquellos cuyos ancestros siguieron siendo cazadores recolectores. (4)
Hace 3,5 millones de años especies posteriores como el Australopithecus se ampliaron a una variedad más grande de plantas, dada la evidencia de uso de herramientas cortantes se presume el inicio del consumo de carne y posteriormente su cocción con el descubrimiento y manipulación del fuego, la carne supuso más calorías y menos tiempo de masticación. (4)
Ya con el desarrollo de la agricultura hace 10 mil años en el neolítico, el ser humano comenzó a volverse sedentario, en el sentido original del término, es decir ya no dependía exclusivamente de la caza y la recolección, ya no debía gastar tantas calorías ni mantener largos periodos de ayuno para conseguir sus alimentos, es así que sobretodo los jerarcas de las clases superiores de las nuevas sociedades pudieron comenzar a desarrollar sobrepeso pese a la inexistencia del superávit de alimentos. (4)

La obesidad ha figurado durante mucho tiempo en diversas culturas (Figura 1).

Figura 1 La Venus de Willendorf

Fuente:
Salazar López, R. (2020) La obesidad y su tratamiento a lo largo del tiempo. Revista Colombiana de Cirugía Plástica y Reconstructiva.[imagen]Recuperado: https://www.ciplastica.com/ojs/index.php/rccp/article/view/138.

La Venus de Willendorf (Austria) con una antigüedad de entre 23,000 a 25,000 años, representaba un símbolo de maternidad y fecundidad, que se puede observar en el museo de Historia Natural de Viena. (5)
En la antigua civilización mesopotámica y en las culturas mesoamericanas mayas y aztecas incluso sudamericanas como de los incas, también se han encontrado figuras corpulentas (Figura 2). (5)

Figura 2 Jugador de Pelota Cultura Maya

Fuente: Haupt & Binder , (2016). Jugador de pelota, Jaina, CampecheClásico Tardío (600-900 D.C.)Arcilla INAH. Museo Nacional de Antropología, México, D.F. [Foto]. Recuperado de:https://universes.art/es/art-destinations/mexico/tour/maya-language-of-beauty/11

En el imperio medio egipcio en el siglo XXI-XVII a. C., existe evidencia de restos cadavéricos de momias y antiguos relieves de piedra que atestiguan la presencia de obesidad, al menos entre la clase alta; en las enseñanzas de Kagemni (sacerdote y maestro egipcio), se asoció la obesidad con la glotonería y se consideró como incorrecta. Es la mas antigua referencia en lo pertinente al control del apetito y su asociación con el sobrepeso, tal vez, inclusive el inicio de la estigmatización del exceso de peso (Figura 3). (5)

Figura 3 Fragmento del mural de la tumba de Nebamón

Fuente: Alegria. S, (2014). Fragmento del mural de la tumba de Nebamón. Disnastia XVIII (c.1350 a. C.). British Museum (Londres). [Foto]. Recuperado de: https://egiptologia.com/ensenanza-de-kagemni-contra-la-glotoneria/.

Este hecho puede ser el inicio de la estigmatización a la obesidad, que aún permanece en nuestros días, también en el catolicismo la gula es uno de los pecados capitales, igual se manifiesta en múltiples religiones. No es de nuestra tendencia normalizar la obesidad, pero ciertamente su estigmatizaron no ayuda con su control, dado el componente psicógeno que puede estar envuelto en los múltiples factores conocidos que predisponen su aparición y permanencia. (5)

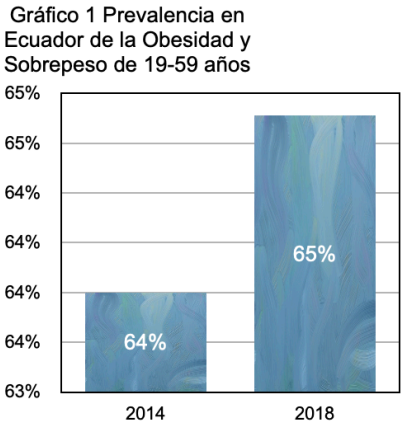
Hipócrates en el siglo V a.C. fue el primero en asociar la obesidad y la muerte súbita en su obra Tratados Hipocráticos. Galeno en el siglo II a.C. describe dos clases de obesidad: la que es moderada considerada como natural y rutinaria e inmoderada como mórbida del latín *morbidus* (capaz de causar enfermedad - enfermo). Asimismo, ya desde Platón se asoció la obesidad con la disminución de la esperanza de vida. (5)

A mediados del siglo XVI en el libro de medicina de Noha Biggs, "medical practitioner and social reformer" en 1651 se habla por primera vez de obesidad.

En la literatura médica se empieza a describir a finales del siglo XVII, la obesidad como un problema de salud (5,6). Giovanni Battista Morgagni,

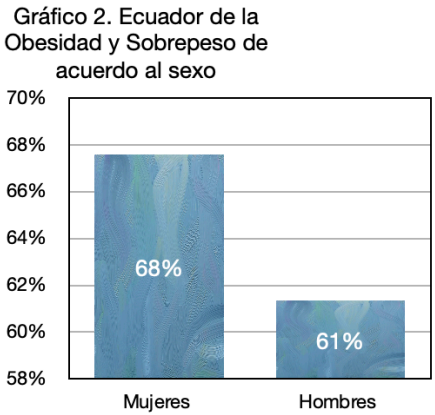
fundador de la patología moderna, en 1761 relacionó la obesidad con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades, haciendo hincapié en la obesidad abdominal. En 1816, William Wadd, cirujano extraordinario del rey, publica sobre la obesidad considerándola como una enfermedad. (6)
La hipótesis del "genotipo ahorrador de energía" (Thrifty-genes) propuesta por Neel en 1962, sugiere que estos genes proporcionan una eficiencia energética superior, por lo cual, confieren una ventaja de supervivencia en los tiempos de escasez de alimentos. (6)

Epidemiología
La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como obesidad cuando el índice de masa corporal (IMC), cociente entre el peso y la estatura de un individuo al cuadrado es igual o superior a 30 kg/m². También se considera signo de obesidad un perímetro abdominal en hombres mayor o igual a 102 cm y en mujeres mayor o igual a 88 cm. Atendiendo a esta definición los datos que arroja la OMS son llamativos siendo que durante las décadas comprendidas entre 1975 y 2016, la prevalencia mundial de la obesidad casi se ha triplicado, siendo que para 2016 más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos. (2)
El 39% de los adultos de 18 o más años (un 39% de los hombres y un 40% de las mujeres) tenían sobrepeso, de los cuales un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres eran obesos, es decir el 13% de la población adulta mundial. (2)
La edad infantil no escapa a esta realidad y entendiendo que un niño obeso genere un adulto obeso, los datos no son menos alarmantes, pues para el 2016 más de 340 millones de niños y adolescentes (de 5 a 19 años) desarrollan sobrepeso, de los cuales 41 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso o eran obesos, calculando un aumento de la prevalencia del 4% en 1975 a más del 18% en 2016 en niños y adolescentes, aumento similar en ambos sexos: para un 18% en niñas y un 19% en niños con sobrepeso en 2016. (2)
El sobrepeso y la obesidad eran antes considerados problemas propios de los países de ingresos altos, en la actualidad ambos trastornos aumentan en los países de ingresos bajos y medianos, en particular en los entornos urbanos a nivel mundial, el sobrepeso y la obesidad están vinculados con un mayor número de muertes que la insuficiencia ponderal. En general, hay más personas obesas que con peso inferior al normal. Ello ocurre en todas las regiones, excepto en partes de África subsahariana y Asia. (2)
En Ecuador, el índice de masa corporal elevado es un factor de riesgo que contribuye a la disminución de la esperanza de vida. En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2018, no existe diferencia estadística significativa en prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población ecuatoriana entre los años 2014-2018 con un momento de 0,8% en este periodo de tiempo (Gráfico 1). (7)



Fuente: Elaborado por los autores basado en los datos ENSANUT. (7)

Con relación al sexo: predominancia en sexo femenino con mas del 6% sobre el masculino (Gráfico 2). (7)



Fuente: Elaborado por los autores basado en los datos ENSANUT. (7)

La prevalencia del sobrepeso y obesidad, en los escolares y adolescentes se manifiesta con un 13,6 %. (9)

Clasificación

Muchos autores y organizaciones han clasificado la obesidad desde tiempos remotos como Quetelet 1832, Vague en 1974, Bjorntor y Sjostrom

1971, Sande y Mahan en 1991, la OMS en 1997. A continuación se describen en la Tabla 1. (2,10,11,12,13)

Tabla 1 Clasificación de la Obesidad

Origen (Sande y Mahan 1991)	Obesidad exógena: Disbalance energético entre almacenamiento y gasto (multifactorial).	Obesidad Endógena: Tiene por causa alteraciones metabólicas preestablecidas. Por disfunción de alguna glándula endocrina, como la tiroides (obesidad hipotiroidea) o por deficiencia de hormonas sexuales como es el caso de la obesidad gonadal.	
Distribución topográfica (Vague)	Obesidad androide: Es la distribución y acumulación de la grasa central o abdominal, se expresa en el aumento del perímetro abdominal que se ve más asociado al síndrome plurimetabólico, complicaciones cardiovasculares y metabólicas derivado del efecto de la testosterona y los corticoides, siendo más frecuente en hombre que en la mujer.	Obesidad ginecoide: Frecuentemente se observa en la mujer con distribución periférica en los glúteos y caderas, secundarios al aumento de estrógenos, las complicaciones óseas y circulatorias son las más esperadas.	
La forma de expansión del tejido adiposo (Bjorntor y Sjostrom)	Hiperplásica: Aparece desde en las edades tempranas de la vida, donde existe un aumento del número de los adipocitos: son más propensos a engordar con facilidad y dificultad en la pérdida de peso por la alta tasa de fracasos en los tratamientos implementados.	Hipertrófica: Se evidencia en la edad adulta. Hay un aumento del contenido lipídico de las células del tejido adiposo, es decir del tamaño de los adipocitos, en general responde mejor a la dieta hipocalórica.	Mixta: Están de la mano obesidad hipertrófica e hiperplásica.
Fenotipo	Obesidad según OMS : Con IMC igual o superior a 30 kg/m2 Obesidad grado I o moderada: IMC 30-34,9 kg/m2 Obesidad grado II o severa : IMC 35-39,9 kg/m2 Obesidad grado III o morbida: IMC ≥ 40 kg/m2	Sobrepeso: Con IMC 25-29.9 kg/m2	

Distribución del tejido adiposo abdominal	Subcutánea: Se encuentra en tejido celular subcutáneo, por debajo de la piel regional distribuida en lo glúteos y región femoral.	Visceral : Es la que se encuentra en la cavidad corporal, corazón, cavidad abdominal recubriendo los órganos, grasa peritoneal y mesentérica , epiplón, etc. Se ha visto asociada a resistencia a la insulina y síndrome metabólico.	
Etiología	Común o multifactorial: Exógena	Monogénica no sindrómica: Predominio endógeno sobre el exógeno	Sindrómica : Endógena.
Fuente: Elaborado por los autores basados en las clasificaciones de la OMS, Sande y Mahan, Vague, Bjorntor y Sjostrom [2,10,11,12,13].			

En 1997 la OMS acepta el IMC el método peso talla para clasificar el sobrepeso y la obesidad utilizado actualmente por el personal de salud con la desventaja de que no toma en cuenta la edad a excepción de los adultos mayores, sexo, atletas, el índice cintura/cadera se encuentra estrechamente asociado con el alto riesgo de enfermedades cardiovasculares. (2,10,11,13)

Fisiopatología

Durante los últimos 2500 años la obesidad ha sido simplificada a una relación sedentarismo - sobrealimentación, no es hasta 1997, que la OMS, la considera una patología como tal, intentando definirla de forma bastante simplista sin tener en cuenta los indicadores antropométricos de riesgo y haciendo casi imposible la individualización del problema para cada paciente(14). Son los argentinos: Pasca y Montero en su estudio, "El Corazon del Obeso" (15) donde a partir de su definición de obesidad nos permiten conceptualizarla de una forma mas amplia, donde se toma a la obesidad como una condición sistémica, multiorgánica, metabólica e inflamatoria crónica que se determina por factores ambientales y genéticos complejos que se manifiestan fenotipicamente en un exceso de reservas grasas corporales y la capacidad del individuo para almacenarlas; haciendo de esta una definición mas clínica que anatómica sin dejar de lado los cálculos ponderales. (15)

Se debe comprender al tejido adiposo mas allá de un tejido meramente de reserva constituido exclusivamente por adipocitos, resulta ser que es un tejido complejo constituido por un estroma de tejido conectivo reticular que confiere soporte a la unidad celular funcional (adipocito) y numerosas

células que conforman el microambiente celular como preadipocitos, células inmunes, incluyendo macrófagos, células T, pericitos, linfocitos, células endoteliales y fibroblastos, además de la vascularización e inervación. (16,17)
De igual manera el tejido adiposo, al ser catalogado como "complejo", será entendido como endocrino, con al menos 600 factores bioactivos conocidos como adipoquinas; que son citoquinas secretadas por el tejido adiposo, que de la gran mayoría se desconoce aun su función, forma de acción o señalización, sin embargo las mejor estudiadas y las que por ahora logran explicar la fisiopatología de la obesidad en mayor medida son: leptina y adiponectina. (18)
Sabiendo ya, que estamos frente a un tejido multicelular, complejo y endocrino, deberemos caracterizar también como dinámico, dada su capacidad de acumulo anatómico multifocal, localizándose no solo en el tejido subcutáneo sino también en la zona retroperitoneal, intermuscular y perivisceral, estas últimas con mayor importancia etiopatogénica dada su asociación con resistencia a la insulina, siempre en mayor medida la visceral. (12) La dinamicidad del tejido habla también de su capacidad hipertrófica - hiperplásica, sin mencionar su hiperdinámica energética al captar, almacenar y liberar energía mediante lipogénesis - lipólisis. (12)
Deduciremos que este resulta ser un tejido complejo, compuesto por diferentes tipos celulares, dinámico y secretor.
Básicamente, la función de los adipocitos consiste en recoger los glicéridos de la circulación y almacenarlos en forma de gotas que llegan a abarcar mas del 90% del citoplasma celular, esta hipertrofia tiene límite, posteriormente si la necesidad de almacenaje de triglicéridos sigue siendo constante, la célula llega a un tamaño crítico, por lo que genera las citoquinas que determinan hiperplasia, es decir aumentan su número a partir de un preadipocito a adipocito maduro. (19,20)

En los primeros años de vida y adolescencia predomina la hiperplasia secundaria a la velocidad de adipogénesis. En la edad adulta lo que prima es la hipertrofia, pudiéndo alcanzar mayor tamaño del adipocito sin que se estimule la hiperplasia, es mas, el número de adipocitos del adulto permanece estacionario con respecto al total alcanzado durante la adolescencia, deduciendo que la ganancia de peso viene determinada mas por hipertrofia que por hiperplasia y que por tal motivo se deberá prevenir la hiperplasia en la niñez y adolescencia ya que cuando se pierde peso, disminuimos el volumen y no el número de adipocitos. (21)
En primera instancia, en la hipertrofia se da un estado transitorio de inflamación que se considera fisiológico, incluso necesario. El estado fisiopatológico surge al perpetuarse la expansión crítica del adipocito, en donde se compromete la integridad de la célula, modificando su metabolismo y generando adaptaciones en el tejido que incluso, en última instancia, inducen apoptosis. (21,22).

Es justamente la apoptosis el disparo para que se inicie el influjo de monocitos, principalmente atraídos por la proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1) producida por parte de los adipocitos restantes disfuncionales, que a su vez inducen la infiltración de macrófagos, mediante el factor necrótico tisular alfa (TNF-α), que posteriormente también es secretado por estos. (22)
Se inicia la atracción de linfocitos T CD8+ (proinflamatorios), con tendencia hacia una mayor relación de linfocitos CD8+/CD4+ /TH1. Se genera de esta forma un cambio fenotípico celular, pasando de un estado M2 anti-inflamatorio a un estado M1 pro-inflamatorio, conocido también como lipo-inflamación. (22)
Se produce un estado inflamatorio crónico de bajo grado, dada la circulación de gran cantidad de citoquinas proinflamatorias a nivel local inclusive sistémico, se genera entonces un círculo vicioso donde, como se mencionó producto de la sobrecarga de ácidos grasos que generan hipertrofia adipocitaria, que subsecuentemente provoca disfunción celular y apoptosis con secreción de TNF-α, IL-6, MCP-1, IL-1β dada por estos adipocitos repletos e hipertróficos disfuncionantes pero en especial y en mayor medida por los macrófagos M1 (17,23), esto a su vez perpetúa el desequilibrio homeostático del ambiente celular del tejido, produciendo fibrosis y alteración de la angiogénesis local y por tanto un estado de hipoxia mantenida que agrava y perpetúa el estado inflamatorio descrito, regresando así al inicio del circulo vicioso que intentamos describir. (24)
Estas variables (macrófagosos y citoquinas proinflamatorias) se relacionan de forma directamente proporcional con el tamaño de los adipocitos (hipertrofia del tejido) y por tanto con la masa corporal del individuo. (25)

De las sustancias proinflamatorias citadas destacaremos al TNF-α por su potencia en la cito-quimio atracción de la cascada inflamatoria, por perpetuarla y por la relación de sus niveles en el paciente obeso y su ulterior disminución de los niveles circulantes con la pérdida de peso. Además, el TNF-α induce resistencia a la insulina atenuando la fosforilación de sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1) en el músculo esquelético y en el tejido adiposo, también disminuye los niveles de la adiponectina, la adipoquina que mantiene la sensibilidad a la insulina, además de aumentar el ingreso y la betaoxidación de los ácidos grasos en el músculo; también inhibe la gluconeogénesis hepática(25), se genera de esta forma, un desequilibrio entre una mayor producción de leptina sobre adiponectina que no solamente mantiene la inflamación, sino también al disminuir adiponectina el aprovechamiento de las reservas energéticas de triglicéridos también disminuye; si se mantiene la ingesta calórica y se satura la capacidad del adipocito para depositar triglicéridos, estos se depositan ectópicamente en otros tejidos como hígado y músculo generando esteatosis hepática no alcohólica y perpetuando la resistencia a la insulina respectivamente; tendremos en cuenta que la única célula del

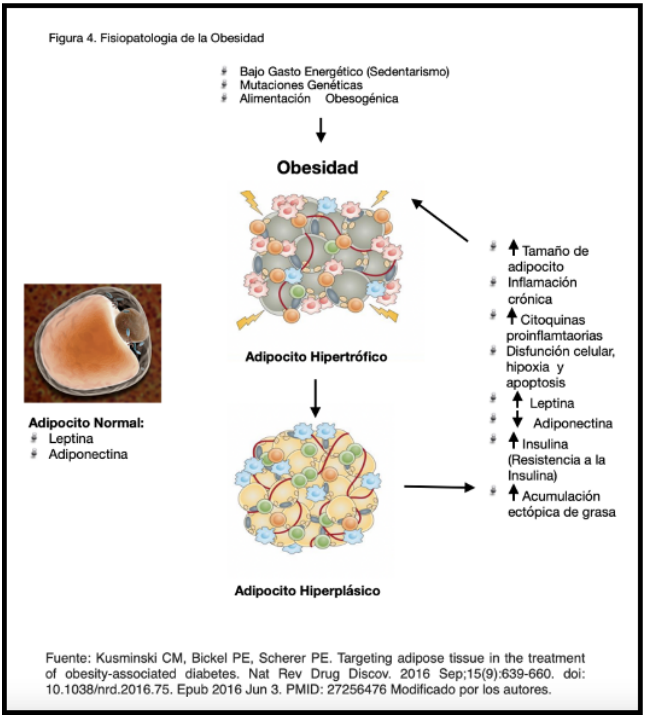
organismo resistente a la lipotoxicidad es justamente el adipocito, no así el resto de células que conforman los tejidos de depósito ectópico(14), lo que puede condicionar no solo la indemnidad estructural y funcional del órgano afecto sino también del propio individuo, a sabiendas como anteriormente mencionamos, que el estado inflamatorio no solamente es local sino también sistémico al mantener citoquinas proinflamatorias en circulación de forma crónica. (25)

A nivel hepático se aumenta de forma importante la producción de VLDL (very low density lipoproteins), como respuesta a la mayor cantidad de triglicéridos circulantes, sin embargo estos inexorablemente se depositan en la glándula hepática yendo desde la simple acumulación de triglicéridos en los hepatocitos, pasando por la esteatosis con inflamación lobulillar y la fibrosis, hasta el desarrollo de la forma más desarrollada de cirrosis con posible progresión a cáncer hepatocelular. (24,26)

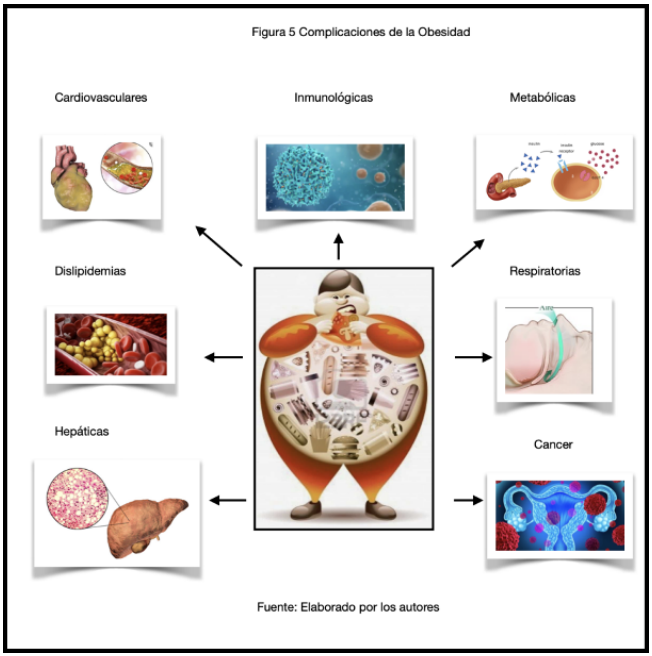
Sabremos que el tejido adiposo visceral se convierte en el primer almacén de triglicéridos al saturarse el tejido adiposo subcutáneo, en parte por la mayor respuesta a catecolaminas, menor respuesta inhibitoria de la insulina a la lipólisis y por su limitada capacidad hiperplásica, que deviene en el desarrollo de la ya mencionada lipo-inflamación con el subsecuente desbalance en la relación leptina: adiponectina y la generación del fenómeno de resistencia a la insulina; es por este motivo, que el acumulo graso a nivel central se considera factor de riesgo para el aumento de la incidencia-prevalencia de síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo II y enfermedad cardiovascular, en otras palabras la obesidad visceral (propia del varón) sobre la subcutánea agrega más morbimortalidad. La forma de expansión del tejido adiposo (hiperplasia vs. hipertrofia) es lo que determina en buena medida la existencia de sujetos obesos metabólicamente sanos y sujetos delgados metabólicamente enfermos. Aunque actualmente, se considera al fenotipo obeso metabólicamente sano como un estado de transición a la enfermedad. También explica el porqué la mejor capacidad hiperplásica de las mujeres en la región glútea y femoral vs la mayor tendencia al acumulo central del varón, justifican no solo las diferencias en el dimorfismo físico entre ambos cuerpos, sino que también sumado a los estrógenos (efecto protector) se valida la mayor protección de las mujeres frente a eventos cardiovasculares. (26)

Por el momento no se ha definido la existencia de un mecanismo neurohumoral que tras una restricción calórica y pérdida de peso genere un "retroalimentación" que justifique el llamado "efecto rebote" que insta a la recuperación del peso perdido(27), sin embargo como mencionamos en los primeros párrafos de la fisiopatología de la obesidad, contamos con mas de 600 adipoquinas de las cuales la gran mayoría aun permanece sin revelar sus funciones, por tanto, la posibilidad de la existencia de esta

retroalimentación neurohormonal no puede ser descartada. Así mismo aun mantiene vigencia (pese a las controversias) la hipótesis del "genotipo ahorrador" propuesta por James Neel (28), donde en resumen propone que las variaciones genéticas de los antepasados homínidos que favorecieron el principio de "alta eficiencia del organismo" en el aprovechamiento calórico-proteico, determinaron una ventaja evolutiva ante la falta de fuentes de alimento (hipótesis con investigaciones en sociedades aborígenes sudamericanas); ventaja que actualmente en nuestro ambiente obesogénico se vuelve una desventaja para el paciente obeso potencial portador de esta herencia genómica, así como, a sabiendas que la pérdida de peso no consiste en disminuir el número de adipocitos sino solamente su volumen, el reto del tratamiento de la obesidad no debería limitarse a una pérdida de peso objetiva en un periodo determinado de tiempo, sino que debe incluir un cambio en el modo y estilo de vida de tipo permanente, es decir manejar a esta entidad como se nos ha enseñado en la medicina familiar, como lo que es: una enfermedad crónica no transmisible y factor de riesgo para el desarrollo de otras cuantas patologías, inclusive mentales e infecciosas; por lo que se debe atacar de forma dinámica, sistemática y multidisciplinaria durante todos los años de la vida (Figura 4). (29)



Para el 2025, la mitad de la población sufrirá alguna enfermedad crónica no transmisible, como el sobrepeso y la obesidad, que constituyen el primer eslabón del síndrome metabólico y las complicaciones asociadas, aumentando la mortalidad y provocando efectos graves en salud (Figura 5) (30):



1. Metabólicas

Resistencia a la insulina

Es la condición fisiopatológica de la respuesta disminuida al efecto de la insulina en diferentes tejidos y órganos. Por ejemplo en el músculo esquelético, la insulina incrementa el transporte intracelular de glucosa, permitiendo la síntesis de glucógeno para el posterior aprovechamiento del mismo. En el hígado, la insulina promueve la síntesis de glucógeno y la lipogénesis. En el tejido adiposo esta hormona suprime la lipólisis y promueve la captación de glucosa y la lipogénesis. (25)

Diabetes mellitus tipo 2

Representando un 90-95% de los casos de diabetes, la DM2 ha venido aumentado casi 10 veces en los últimos años, aproximadamente de 30 millones a 285 millones de casos, constituye la quinta causa de mortalidad a nivel mundial; aproximadamente el 80% de los pacientes diabéticos fallece por complicaciones cardiovasculares. (31)

En los artículos de Gómez, Rodriguez, Montes, Cernuda y otros mencionan una asociación estadísticamente significativa entre el riesgo de desarrollar DM2 con el sobrepeso, obesidad, sedentarismo, la hipertensión arterial, síndrome metabólico e hipertrigliceridemia (32,33,34,35)

2. Dislipemia y dislipoproteinemia

Se clasifican según el fenotipo lipídico en: hipercolesterolemias, hipertrigliceridemias y dislipidemias mixtas.

El sobrepeso y la obesidad contribuyen a la dislipidemia, la inflamación vascular a la aterosclerosis, debido al incremento de los triglicéridos y de los ácidos grasos, así como al descenso de las lipoproteinas de alta densidad (HDL) y elevación de las lipoproteinas de baja densidad (LDL), las cuales se han relacionado con el aumento del riesgo de enfermedades coronarias y cerebrovasculares. (36,37)

3. Cardiovasculares

The Framingham Heart Study es un estudio de cohorte observacional en el año de 1948, iniciado por el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos donde estudió la epidemiología y los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, reveló a la obesidad como un factor de riesgo independiente para la cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca congestiva especialmente en las mujeres. (38)

La grasa abdominal facilita e incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares, cerebrales, metabólicas, gástricas entre otras; el índice cintura/cadera es de bajo costo y empleado en cualquiera de los niveles de atención médica es una herramienta útil y práctica para predecir el riesgo cardiovascular, un índice alto repercutiría en la morbilidad y mortalidad de los individuos. (39)

La obesidad se asocia a la hipertensión arterial, la HTA causa el 45% de las muertes por cardiopatías, y el 51% de las muertes por accidente cerebrovascular, ocasiona engrosamiento de la pared ventricular, aumento de volumen cardíaco por aumento del tono simpático, los niveles altos de insulina estimulan la síntesis de endotelina con actividad vasoconstrictora y la inhibición del oxido nítrico, además en los adipocitos secretan leptina con efecto vasocontrictor. (40,41)

4. Respiratorias

La vía aérea superior tienden a colapsarse durante el sueño en los pacientes con apnea obstructiva, expresado en la oclusión total o parcial la vía aérea superior y por consiguiente el cese de la respiración. (42)

El 70% de obesos presentan apnea obstructiva del sueño y está íntimamente relacionado con la fragmentación del sueño característico del síndrome hipoventilación-obesidad. Aproximadamente en 50% de los

obesos padecen este síndrome, en ambos se encuentra presente la hipoxia crónica. (42)

5. Enfermedades hepatobiliares

La enfermedad por hígado graso metabólico se caracteriza por el depósito de grasa en el hígado puede verse asociada a la esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. (43)

6. Cáncer

Es una las primeras causas de mortalidad a nivel mundial, el 20% de las neoplasias malignas son ocasionadas por la obesidad variando de acuerdo al sexo y la etapa postmenopáusica, la inflamación crónica y la resistencia a la insulina pueden desarrollar mutaciones oncogénicas y el crecimiento tumoral, la hipoxia celular crónica intermitente que presenta el paciente obeso y angiogénesis, condiciona el desarrollo de metástasis con mayor facilidad y respuesta ineficaz al tratamiento. Se ha relacionado a la obesidad en gran medida con patogénesis de diferentes neoplasias como: esófago, páncreas, colon, recto, endometrio, renal, ovario, cuello uterino y de mama. (44)

7. Enfermedades óseas, articulares y cutáneas:

Se estima que en el año 2032 la prevalencia de personas mayores de 45 años con osteoartritis de rodilla sería del 15,7% y la incidencia en el 17%, es una enfermedad progresiva e irreversible ocasionada por la obesidad y su efecto en la acción endocrina por la producción de leptina por adipocitos. (45)

De acuerdo a los datos del National Health and Nutrition Examination Survey El 53% de pacientes con gota eran obesos, en ellos aumenta la síntesis de acido úrico agravando la hiperuricemia, la leptina incrementa las concentraciones séricas de urato. (46)

En 1980 la acantosis nigricans se asoció a las patología endocrinas como obesidad y resistencia a la insulina, la Asociación Americana de Diabetes en el año 2000 consideró como factor de riesgo a la acantosis nigricans para el desarrollo de diabetes en los niños. (47)

8. Inmunológicas:

La secreción de adipocinas (leptina y adiponectina), citocinas y quimiocinas, afecta la respuesta inmune innata y adaptativa asociando a la obesidad a ser más susceptible a las infecciones, aumentando la estancia hospitalaria y mortalidad. (48)

9. Fertilidad:

Del 9-18% de hombres y 12-28% mujeres en edad reproductiva son obesos, se han descrito complicaciones graves en la vida sexual de las

parejas: se pueden observar que un 67% de los pacientes masculinos que acuden a consulta son obesos, acompañado de anerosia, disminución en gran medida de los encuentros sexuales; ocasionado por aumento del estrés oxidativo, inflamación crónica y resistencia a la leptina e insulina, bajos niveles de testosterona las cuales condicionan a desórdenes en las hormonas sexuales desarrollando hipogonadismo hipogonadotrópico secundario. (49)

Las mujeres obesas disminuyen en un 18% la posibilidad de concebir independientemente de la edad presentando hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, con la consecuente disminución en la síntesis de globulina fijadora de hormonas sexuales y aumento de andrógenos libres: la leptina altera la secreción de hormona liberadora de gonadotropina lo que aumenta los ciclos anovulatorios. (49)

El síndrome del ovario poliquístico es una afección frecuente en mujeres en edad reproductiva, la elevación de la conversión periférica de andrógenos en estrógenos y disfunción ovárica esta presente en el 30%-50% de la mujeres obesas. (50)

Costes sanitarios

- En el informe Obesity: Health and Economic Consequences of an Impending Global Challenge, publicado por el Banco Mundial indica al sobrepeso y obesidad como la tercera causa de muerte a consecuencia de las enfermedades derivadas de esta, en todas las regiones del mundo excepto en el África subsahariana. Desde 1975 la obesidad casi se ha triplicado actualmente y es responsable de 4 millones de muertes en todo el mundo cada año. Se espera que los próximos 15 años los costes de la obesidad asciendan a más de 7 billones de dólares en los países en desarrollo. (51)
- En 2016, más de 2000 millones de personas en todo el mundo presentan sobrepeso y algún grado de obesidad, alrededor del 70% vivían en países de subdesarrollado o en vías de desarrollo. (51)
- En China, entre 2000 y 2009, los costos de atención médica por la obesidad ascendieron del 0,56 % al 3,13 % del gasto nacional anual(51).
- En Brasil, los costos sanitarios relacionados con la obesidad se esperan se dupliquen, de 5800 millones de dólares en 2010 a 10100 millones de dólares en 2050. (51)
- Según datos de la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) en Ecuador los costes sanitarios derivados por patologías asociadas a la obesidad y sobrepeso en el 2014 fueron de 1.487 millones de dólares y se presumen que los próximos 45 años aumenten hasta en 150%. (52)

Los costes sanitarios directos e indirectos

- **Costes indirectos:**

Se relacionan con las pérdidas individuales que les ocasionan el sobrepeso

y obesidad a los individuos que las padecen así como a la sociedad.

- **Costos directos:**

Son los relacionados con el gasto sanitario

- Los costes sanitarios indirectos superan ampliamente a los costes directos.
- El sobrepeso ocasiona un aumento del 20% en los costes de atención sanitaria a lo largo de la vida, en el caso de los obesos el incremento representaría aproximadamente el 50%.
- En Estados Unidos, los gastos sanitarios anuales de un paciente obeso son de 2,741 dólares y en un normopeso 620 dólares.
- En el Reino Unido, los costes sanitarios del obeso representan el 2,3-4,6% del presupuesto anual sanitario.
- En Canadá, los costes derivados por enfermedades asociadas a la obesidad asciende a 2.000 millones de dólares canadienses. (53)
- La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) en el año 2010, presentó su primer gran informe sobre la obesidad donde expresa las alarmantes consecuencias para la salud, siendo uno los principales factores de riesgo de las enfermedades crónicas no transmisibles. (54)
- Al pasar de los años una mayor cuantía de personas se suman a la epidemia del sobrepeso, disminuyendo el producto interno bruto PIB de los países OCDE en un promedio de 3.3%.
- Actualmente, más de la mitad de la población adulta de los 34 de los 36 países miembros de la OCDE sufre de sobrepeso y uno de cuatro adultos padece de obesidad. En los próximos treinta años se estima será la causante de 92 millones de muertes en estos países. (53)
- En España, un tercio de los menores y dos tercios de los adultos padecen exceso de peso, condicionando un coste sanitario de 2000 millones de euros. (55)
- En el estudio "El costo de la doble carga de la malnutrición impacto social y económico" se estima que para el año 2078 un costo anual de 3.000 millones de dólares en Ecuador secundarios a costos sanitarios por sobrepeso y la obesidad. (52)

En la sociedad de consumo, el sedentarismo, aumento de uso de dispositivos electrónicos que promueven la inactividad física con un modo y estilo de vida obesogénico contribuyen a la incidencia y prevalencia de la obesidad por el consumo excesivo de alimentos procesados, altos en grasas y sobretodo carbohidratos. (55)
Los datos proporcionados por la OMS mencionan que de erradicar la obesidad, se reduciría la diabetes en 60%, en 20% la enfermedad coronaria y los accidentes vasculares y casi en 30% la hipertensión arterial. (52)
La práctica de actividad física moderada en toda la población reduciría en

un 30% las muertes por enfermedades coronarias, 25% de diabetes, 12% el cáncer de la mama 15% los accidentes vasculares cerebrales y en 10% por fractura de la cadera. (56)

Conclusiones

La obesidad tiene orígenes genéticos adaptativos y se especula incluso su capacidad "regenerativa" al someterse a estados de restricción calórica; mucho mas allá de la simple diferencia entre acumulación energética y su utilización, esta patología tiene una etiología compleja y multifactorial, entendiéndose en la actualidad a este tejido no solamente con función de almacenamiento sino sobretodo como un tejido con caracteres endocrinos; siendo que el disbalance entre la producción de leptina: adiponectina y las cuantías séricas del factor necrótico tisular alfa (punto de partida de la lipoinflamación crónica producida posterior a la expansión tisular por hipertrofia y ulterior hiperplasia), las que podrían ser claves para la identificación y quizás el manejo de esta patología; la cual está claramente asociada a mortalidad y esperanza de vidas reducidas, sumando inclusive más mortalidad que la baja valoración ponderal, por lo que al alcanzar dimensiones pandémicas, incluso en regiones en vías de desarrollo es y será un reto político, económico y sanitario su control, teniendo en cuenta el contexto de un mundo que por demás promueve el consumo y facilita el acceso a productos hiperprocesados, donde las tierras cultivables y sus productos cada vez están peor repartidos y donde las empresas son mas influyentes que los mismos ministerios de salud, por tanto creemos que el pronóstico no es alentador.

Bibliografia

1. *Ahmad, Shamim I., and Syed Khalid Imam, eds. Obesity: a practical guide. 1 era ed. Springer, [Internet]. 2015. [citado 27 mayo 2022]. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-19821-7*
2. *World Health Organization. Obesity and overweight. World Health Organization; [Internet]. 2021 [citado 27 mayo 2022]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/.*
3. *Palma-Morales M, Mateos A, Rodríguez J, Bernal-Gómez S, Casuso R, R. Huertas J. Los alimentos que nos hicieron humanos. JBF [Internet]. 1 jul.2021 [citado 27 mayo 2022];1(1):9-6. Disponible en: http://148.202.248.171/revistaiican/index.php/JBF/article/view/7.*
4. *15 cambios que nos hicieron humanos Ciencia.BBC Mundo, @bbc_ciencia.[Internet]. 22 marzo 2015. [citado julio 2022]. ciencia.Disponible en:https://www.bbc.com/mundo/noticias/2015/03/150317_ciencia_15_cambios_humanos_finde_np.*
5. *SALAZAR LÓPEZ, RICARDO. La obesidad y su tratamiento a lo largo del tiempo. Revista Colombiana de Cirugía Plástica y Reconstructiva, [S.l.], v. 26, n. 1, jun. 2020. Citado acceso: 20 junio 2022 ISSN 2422-0639. Disponible en: <https://www.ciplastica.com/ojs/index.php/rccp/article/view/138>.*
6. *Ruiz-Cota, Patricia, Montserrat Bacardí-Gascón, and Arturo Jiménez-Cruz. "Historia, tendencias y causas de la obesidad en México." Journal of Negative and No Positive Results 4.7 [Internet]. 2019 [citado 29 mayo 2022]; 737-745. Disponible en: DOI: https://doi.org/10.19230/jonnpr.3054.*
7. *Ministerio de Salud Pública; Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición - ENSANUT [Internet]. 2018. [citado 29 mayo 2022]Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/salud-salud-reproductiva-y-nutricion/.*
8. *Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Vigilancia de Enfermedades no Transmisibles y Factores de Riesgo - Resumen Ejecutivo encuesta STEPS [Internet]. 2020. [citado 26 mayo 2022] Disponible enf https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/10/RESUMEN-EJECUTIVO-ENCUESTA-STEPS-final.pdf*
9. *Alcázar Pichucho MT, Caceres Palma SG, Pincay Pin VE, Lucas Tumbaco IJ. Prevalencia de sobrepeso y obesidad como factores asociados en escolares. Sinapsis [Internet]. 7 de enero de 2020 [citado 24 de agosto de 2022];2(15). Disponible en: https://revistas.itsup.edu.ec/index.php/sinapsis/article/view/213.*
10. *Alonso González N, González Mederos A. La obesidad. Clasificación. Causas que la provocan. Consecuencias para la salud. Medidas para combatirla. AD [Internet]. 4 de julio de 2019 [citado 24 de agosto de 2022];2(3):18-3. Disponible en: https://cienciadigital.org/revistacienciadigital2/index.php/AnatomiaDigital/article/view/1084.*
11. *Roca-Reina, Z., Lozano-Casanova, M., Martínez-Sanz, J. M., Gutierrez-Hervás, A., Hurtado-Sánchez, J. A., & Sospedra, I.*

Diagnóstico y clasificación del sobrepeso y la obesidad: comparación de criterios. International Journal of Kinanthropometry, [Internet] 2022. [citado 20 de agosto de 2022] 2(1), 2–12. Disponible en: https://doi.org/10.34256/ijk2212.

12. *Almeida Elíndice dos Prazeres, Sabino Pinho Cláudia P., Leão Ana Paula Dornelas, Rodrigues Isa Galvão, Diniz Alcides da Silva, Arruda Ilma Kruze Grande de. Razón entre grasa visceral y subcutánea como predictor de alteraciones cardiometabólicas. Rev. chil. nutr. [Internet]. 2018 [citado 2022 Ago 27] ; 45(1): 28-36. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182018000100028&lng=es. http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182018000100028.*
13. *Quiroga-de Michelena Maria Isabel. Obesidad y genética. An. Fac. med. [Internet]. 2017 Abr [citado 2022 Ago 27] ; 78(2): 192-195. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832017000200014&lng=es. http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i2.13216.*
14. *Suárez-Carmona Walter, Sánchez-Oliver Antonio Jesús, González-Jurado José Antonio. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. Rev. chil. nutr. [Internet]. 2017 [citado 2022 Ago 27]; 44(3): 226-233. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182017000300226&lng=es. http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182017000300226.*
15. *Pasca, Antonio J., and Julio C. Montero. "El corazón del obeso." [Internet]. 2014 [citado 2022 Ago 13]. Disponible en: http://up-rid2.up.ac.pa:8080/xmlui/handle/123456789/1417*
16. *Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. Int J Mol Sci. [Internet]. 2014 Apr [citado 2022 Ago 2] 11;15(4):6184-223. Disponible en doi: 10.3390/ijms15046184. PMID: 24733068; PMCID: PMC4013623.*
17. *Bové Játiva, María. "NT-3 en alteraciones metabólicas." [Internet]. 2021. [citado 2022 Ago 2]. Disponible en:https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/81422/Tesis%20DEFINITIVA.pdf?sequence=1&isAllowed=y*
18. *Quispe Mamani, Julio Renato. Variación del peso e índice de masa corporal de mujeres en edad fértil que utilizan anticonceptivos hormonales en 6 establecimientos de primer nivel de la Red Senkata del Municipio de El Alto, gestión 2017–2018. Diss. [Internet]. 2021. [citado 2022 Ago 12]. Disponible en: http://repositorio.umsa.bo/xmlui/handle/123456789/24824.*
19. *Rosen, E. Two paths to fat. Nat Cell Biol 17, 360–361 [Internet]. 2015. [citado 2022 Ago 16]. https://doi.org/10.1038/ncb3133.*
20. *Ortega Ibarra E, Celaya Mijangos MS, Ibarra Valdovinosc I, Ortega*

Ibarrad IH. Valores de corte de perímetro de cintura para predecir enfermedades crónicas no transmisibles en adolescentes. ICSA [Internet]. 5 de diciembre de 2021 [citado 27 de agosto de 2022];10(19):271-7. Disponible en: https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/ICSA/article/view/7066.

21. *Gómez Ángela, Palacio J, Jaramillo A, Rosero R. Leptina: más que una adipocina, una herramienta para la comprensión de la obesidad y el riesgo cardiovascular. Rev.ACE [Internet]. 2018 Aug. 17 [citado 2022 julio 27];5(3):28-32. Disponible en: https://www.revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/431.*
22. *Matia-García Ines, de la Cruz-Mosso Ulises, Muñoz-Valle José Francisco, Parra-Rojas Isela. El factor inhibidor de la migración de macrófagos y su relación con la obesidad y la diabetes. Invest. clín [Internet]. 2014 Sep [citado 2022 Ago 21] ; 55(3): 266-277. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332014000300008&lng=es.*
23. *Maldonado VM, Calderón SJV. El tejido adiposo y la respuesta de macrófagos en el proceso inflamatorio y resistencia a insulina. Rev Educ Bioquimica. [Internet]. 2022;41(1):3-17. [citado 2022 agosto. 25] Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=105312*
24. *Krautbauer, Sabrina, et al. "Adipocyte hypertrophy and improved postprandial lipid response in beta 2 syntrophin deficient mice." Cell. Physiol. Biochem 52 [Internet]. 2019: 1151-1165. [citado 2022 agosto. 13] Disponible en: DOI:: 10.3.33559944/0/00000070878.*
25. *Carvajal Carvajal Carlos. Tejido adiposo, obesidad e insulino resistencia. Med. leg. Costa Rica [Internet]. 2015 Dec [citado 2022 junio 17]; 32(2): 138-144.Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152015000200015&lng=en.*
26. *Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity. Mol Cell Endocrinol. [Internet]. 2015 Feb [citado 2022 junio 10] 15;402:113-9. Disponible en: doi: 10.1016/j.mce.2014.11.029. Epub 2015 Jan 8. PMID: 25578600; PMCID: PMC4326001.*
27. *MacLean PS, Higgins JA, Giles ED, Sherk VD, Jackman MR. The role for adipose tissue in weight regain after weight loss. Obes Rev. [Internet]. 2015 Feb;16 [citado 2022 junio 17] Suppl 1(Suppl 1):45-54. doi: 10.1111/obr.12255. PMID: 25614203; PMCID: PMC4371661.*
28. *Garduño-Espinosa Juan, Ávila-Montiel Diana, Quezada-García Ana G., Merelo-Arias Carlos A., Torres-Rodríguez Violeta, Muñoz-Hernández Onofre. La obesidad y el genotipo ahorrador. Determinismo biológico y social versus libre albedrío. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [revista en la Internet]. 2019 Jun [citado 2022 Ago 28] ; 76(3): 106-112. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/*

/ s c i e l o . p h p ? script=sci_arttext&pid=S1665-11462019000300106&lng=es. https:// doi.org/10.24875/bmhim.19000159.

29. Soleymani T, Daniel S, Garvey WT. Weight maintenance: challenges, tools and strategies for primary care physicians. Obes Rev. 2016 Jan;17(1):81-93. doi: 10.1111/obr.12322. Epub [Internet].2015 Oct 21. [citado 2022 Ago 28] Disponible en: PMID: 26490059; PMCID: PMC4715703.
30. Rubin, Stryer. Obesidad y diabetes mellitus. En: S. Strayer D, Rubin E, Wolteres Kluwer Editores. Patología. Fundamentos clinicopatológicos en medicina. 7ma ed. Barcelona: Wolteres Kluwer; 2016 p515-534 Disponible en: ISBN: 9788416781690
31. Vega JJ, Verano GNC, Rodríguez LJF, et al. Factores cardioaterogénicos y riesgo cardiovascular en diabéticos tipo 2 hospitalizados. Rev Cub Med Mil . [Internet]. 2018;47(2):1-14. [citado 2022 junio 14]. Disponible en: https:// www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi? IDARTICULO=82888
32. Gómez-C., Y. Factores de riesgo asociados a la diabetes mellitus tipo 2 en el Municipio de Santa Rosa, departamento del Cauca. Tesis de Maestría. Universidad Nacional de La Plata. Argentina. [Internet]. 2015.[citado 2022 junio 14]. Disponible en: http:// sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/44689. https://doi.org/ 10.35537/10915/44689
33. Rodríguez LM, Mendoza CM, Sirtori AM, et al. Riesgo de diabetes mellitus tipo 2, sobrepeso y obesidad en adultos del distrito de barranquilla. Rev Salud Publica Nutr. [Internet]. 2018;17(4):1-10. [citado 2022 junio 14]. Disponible en: https:// www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi? IDARTICULO=84408
34. Montes-O., S., Serna-A., K., Estrada-A., S., Guerra-L., F. y Sánchez, I. Caracterización de los factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 mediante el test de Findrisk en una población de 30 a 50 años de Medellín, Colombia. Medicina & Laboratorio, [Internet]. 2016;22(11-12), 563- 576. [citado 2022 junio 24]. Disponible en: DOI: https://doi.org/10.36384/01232576.105.
35. Cernuda-Martínez JA, Osorio-Álvarez S, Fernández-García A. Relación entre variables so- ciodemográficas y obesidad en España. RqR Enfermería Comunitaria (Revista de SEAPA). [Internet]. 2022 Febrero; 10 (1): 24-31. [citado 2022 agosto 24]. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/8330551.pdf.
36. Ruiz López Juan Carlos, Letamendi Velasco Jaime Alfredo, Calderón León Roberto André. Dylispidemia prevalence in obese patients. MEDISAN [Internet]. 2020 Abr [citado 2022 Ago 27] ; 24(2): 211-222. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?

script=sci_arttext&pid=S1029-30192020000200211&lng=es. Epub 24-Abr-2020.

37. *Estébanez, B. C., Mieras, M. P., Román, C. R., Ramírez, J. C. V., Salán, M. E., Castro, M. J. C., ... & Foncillas, J. P. (2019). Estrategia para el diagnóstico de las dislipidemias. Recomendación Revista del Laboratorio Clínico, [Internet]. 2018. [citado 2022 Ago 27] 12(4), e21-e33. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.labcli.2019.03.001*
38. *Hubert, H. B., Feinleib, M., McNamara, P. M., & Castelli, W. P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation, [Internet]. 1983 [citado 2022 Ago 27] 67(5), 968-977. Disponible en: https://doi.org/10.1161/01.CIR.67.5.968*
39. *Hernández Rodríguez José, Moncada Espinal Olga María, Domínguez Yuri Arnold. Utilidad del índice cintura/cadera en la detección del riesgo cardiometabólico en individuos sobrepesos y obesos. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2018 Ago [citado 2022 Ago 27] ; 29(2): 1-16. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532018000200007&lng=es.*
40. *Vargas, A. G., Diaz, Y. G., Valdes, M. L., Salgado, I. P., Rodríguez, J. A. T., & Manuel, F. D. C. M. FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL. [Internet]. 2020 [citado 2022 Ago 12]; Disponible en: http://www.cibamanz2020.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2020/paper/download/436/234.*
41. *C. Maicas Bellido, E. Lázaro Fernández, J. Alcalá López, P. Hernández Simón, L. Rodríguez Padial. Etiología y fisiopatología de la hipertensión arterial esencial [PDF]; 2003 [citado 2020 May 10]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/servicios/hta/hipertension_fisiopatologia_espa na.pdf*
42. *Mediano, O., Mangado, N. G., Montserrat, J. M., Alonso-Álvarez, M. L., Almendros, I., Alonso-Fernández, A., ... & Egea, C. Documento internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño. Archivos de Bronconeumología, [Internet]. 2022 [citado 2022 Ago 12]; 58(1), 52-68.Disponible en: 58(1), 52-68.https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03.017*
43. *Labarca, G., & Horta, G. Asociación e interacciones de la apnea obstructiva del sueño (AOS) y del síndrome de hipoventilación obesidad (SHO). Revista Médica Clínica Las Condes, [Internet]. 2022 [citado 2021 Ago 1]; 32(5), 570-576. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2021.08.001*
44. *Cob Guillén, Esteban, Stephanie Cohen Rosenstock, and Alejandro Cob Sánchez. "Obesidad y cáncer." Medicina Legal de Costa Rica 35.2 [Internet]. 2018 [citado 2022 junio 1];45-53 Disponible en: ISSN 2215-5287Print version ISSN 1409-0015.*
45. *Herrera, Patricia Jeaneth Carranco, and Marcos Ali Palacio Rojas. "Osteoartritis y obesidad." Archivos Venezolanos [Internet]. 2022*

[citado 2022 junio 24]; 41.4. Disponible en: http://doi.org/10.5281/zenodo.6981785

46. *Ludeña Suárez María Cristina, Marín Ferrín René Eduardo, Anchundia Cunalata Edwin Fernando, Villacrés Mosquera Larissa Fernanda, Torres Ramírez Myriam Isabel. Diagnosis, treatment and prevention of gout. ccm [Internet]. 2020 Mar [citado 2022 Ago 27] ; 24(1): 222-252. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812020000100222&lng=es. Epub 01-Mar-2020.*
47. *Bardellini Ortiz M, Canales RE, Robles Heredia K, Cabello Morales E, Samalvides Cuba F. Association between insulin resistance and acanthosis nigricans in obese children in a tertiary care hospital in Lima, 2018 - 2019. Acta Med Peru [Internet]. 2020Sep.4 [cited 2022Aug.27];37(3). Available from: https://amp.cmp.org.pe/index.php/AMP/article/view/961*
48. *Preciado-Ortiz ME, Sánchez-Reyes K, Álvarez-Zavala M, et al. Obesidad e infecciones. Rev Med MD. [Internet]. 2018 [citado 21 julio 2022].]9.10(4):341-344. Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=82633*
49. *Enríquez-Reyes, Rodrigo. "Obesidad: epidemia del siglo XXI y su relación con la fertilidad." Revista Médica Clínica Las Condes 32.2 [Internet]. 2021 citado 14 junio 2022]161-165. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.11.00.*
50. *Becerra Quevedo KD, Garcés Loyola BP, Contento Fierro B, Reyes Rodríguez ME, Cantillo Monteros MG. Prevalencia de obesidad en mujeres de edad fértil que presentan síndrome de ovario poliquístico. CEDAMAZ [Internet]. 30 de junio de 2019 [citado 7 de agosto de 2022];9(1):23-6. Disponible en: https://revistas.unl.edu.ec/index.php/cedamaz/article/view/671*
51. *Schneider, P., Popkin, B., Shekar, M., Eberwein, J. D., Block, C., & Okamura, K. S. Health and economic impacts of overweight/obesity. Health and Economic Consequences of an Impending Global Challenge, [Internet]. 2020 [citado 16 junio 2022]69. ISBN: 978-1-4648-1492-1DOI: 10.1596/978-1-4648-1491-4,*
52. *Programa Mundial de Alimentos, P. M. A. "El costo de la doble carga de la Malnutrición: impacto social y económico." [Internet]. 2020. [citado el 10 de mayo de 2022]. 66-66. Disponible en: https://www.cepal.org/es/publicaciones/42535-impacto-social-economico-la-doble-carga-la-malnutricion-modelo-analisis-estudio.*
53. *Alonso Pérez M. A. , Furio Blasco E. La gran epidemia global. Dossier Los costes de la obesidad. Un alto precio que pagar. Alternativas economicas, alternativaseconomicas.coop, [Internet]. 2019, [citado 14 junio 2022] Disponible en: https://alternativaseconomicas.coop/articulo/un-alto-precio-que-pagar. ⟨hal-02005237.*

54. *Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) Actualización de obesidad. OCDE. [Internet]. 2017. [citado el 25 de mayo de 2022]. Disponible en: http://www.oecd.org/els/health-systems/obesity-update.htm.*
55. *Royo-Bordonada Miguel Ángel, Rodríguez-Artalejo Fernando, Bes-Rastrollo Maira, Fernández-Escobar Carlos, González Carlos A., Rivas Francisco et al . Políticas alimentarias para prevenir la obesidad y las principales enfermedades no transmisibles en España: querer es poder. Gac Sanit [Internet]. 2019 Dic [citado 2022 Ago 25] ; 33(6): 584-592. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112019000600584&lng=es. Epub 27-Ene-2020. https://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2019.05.009*
56. *Mönckeberg B Fernando, Muzzo B Santiago. La desconcertante epidemia de obesidad. Rev. chil. nutr. [Internet]. 2015 Mar [citado 2022 Ago 25] ; 42(1): 96-102. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182015000100013&lng=es. http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182015000100013.*

CAPÍTULO 2

Paradoja de la Obesidad

Dr. Santiago Xavier Aguayo Moscoso
Lcda. Lourdes Bersabe Quinatoa Ascanta

Resumen
Siendo un tejido prejuicioso hace décadas, con el paso del tiempo conocemos más acerca de él. Tal es así, que a través de su fisiopatología comprendemos su interacción con el resto de sistemas. En ocasiones tenemos pacientes obesos en estado crítico que tienen buenos desenlaces. ¿Por qué sucede esto? Existen algunas particularidades de los pacientes obesos que les brindan una "ventaja" y "ganancia de tiempo", hasta que el proceso subyacente se resuelva: como son la capacidad de reserva energética, su función inmunológica, la preparación previa inflamatoria entre otras. En este capítulo, hablaremos acerca de esta paradoja y entenderemos un poco más sobre el tejido adiposo y su relación con los paciente obesos en estado crítico.

Abstract
Being a prejudiced tissue for decades, with the passage of time we know more about it. So much so, that through its pathophysiology we understand its interaction with other systems. Sometimes we have critically ill obese patients who have good outcomes. Why does this happen? There are some peculiarities of obese patients that give them an "advantage" and "gain of time", until the underlying process is resolved: such as the energy reserve capacity, its immunological function, the previous inflammatory preparation, among others. In this chapter, we will talk about this paradox and understand a little more about adipose tissue and its relationship to critically ill obese patients.

Introducción
La obesidad, es una epidemia mundial, con importantes implicaciones en la salud pública. Tal es así, que la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha planificado una agenda para esta enfermedad no transmisible con un objetivo para el año 2030 de reducir en un tercio la mortalidad a través de la prevención y su tratamiento(1). La clasificación de la obesidad según la OMS, utiliza el Índice de Masa Corporal (IMC) para estratificarla, siendo una herramienta epidemiológica simple y útil. (2)

Se ha establecido que la obesidad está relacionada con la aterosclerosis y con otros problemas de la salud como son los trastornos metabólicos o las enfermedades cardiovasculares. (3,4)

Dentro de los pacientes críticos, hasta un 20% de obesos son atendidos en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). (5) Esto plantea desafíos de diagnóstico y manejo, ya que puede variar según el tipo de enfermedad crítica, sus comorbilidades, por lo tanto pueden tener un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, pulmonares o renales. Además, este grupo de pacientes presentan particularidades en su manejo en el ámbito de la ventilación mecánica, monitorización hemodinámica o incluso farmacológico. (6)

Uno pensaría que un paciente obeso y en UCI, tuviera peores desenlaces, sin embargo, contrario a ese pensamiento, existen estudios donde se demuestra la disminución de la mortalidad en ese grupo de pacientes: es lo que se conoce como la "paradoja de la obesidad" (7)

Definición

Una paradoja, proviene del latín *paradoxa*, que es "lo contrario a la opinión común o el empleo de expresiones o frases que encierran una aparente contradicción entre sí. (8)

La paradoja de la obesidad o principio de la epidemiología inversa (colesterol alto) muestra que la obesidad tiene un efecto protector de mortalidad, por lo tanto, se asocia con una mayor supervivencia cuando se comparan pacientes con peso normal. (9,12)

Epidemiología y hallazgos de los estudios

Se han realizado algunos estudios respecto a la obesidad. Veamos algunos de ellos:

En un metaanálisis donde se evaluaron los desenlaces en pacientes sépticos de acuerdo con su IMC, los pacientes con sobrepeso y con IMC≥25 presentaron menor mortalidad en comparación con los pacientes con peso normal. La obesidad se asoció con una estancia en la UCI más corta que los pacientes con peso normal, pero sin diferencias significativas entre aquellos con obesidad y obesidad mórbida. (13)

Zhao realizó otro metaanálisis, donde evaluaron a pacientes críticos (casi 200.000) en ventilación mecánica en relación con el IMC. Los pacientes obesos tuvieron una mortalidad más baja en UCI, comparados con los de peso normal. (7)

Un metaanálisis estudió el efecto de la obesidad en la mortalidad y el curso de la estancia hospitalaria entre los pacientes con trauma. Aquí no se encontró paradoja, y más bien determinaron una correlación de la obesidad con un peor pronóstico en pacientes con trauma. (14)

Los pacientes con trauma tienen peores desenlaces, pero ¿por qué en los

pacientes obesos de los otros grupos evaluados tuvieron mejores desenlaces? Tal vez la respuesta la encontremos en el tejido adiposo.

El tejido adiposo

Hace muchos años el tejido adiposo fue considerado simplemente como un tejido de almacenamiento de energía y por lo tanto, nunca se lo tomó en cuenta como beneficioso para la salud, sin embargo, los estudios posteriores indican que tiene otras funciones y ventajas, como es en el caso de aquellos pacientes obesos que se encuentran cursando un estado crítico. (15)

El tejido adiposo es un órgano endocrino activo, que está compuesto por adipocitos, además posee fibroblastos, vasos sanguíneos, macrófagos, células inmunitarias, y tejido nervioso. Este tejido produce una serie de moléculas bioactivas, denominadas adipocinas, las cuales son capaces de modular el peso corporal, el apetito, niveles de glucosa, intervienen en la inflamación y la presión arterial, a través de acciones endocrinas, paracrinas y autocrinas. (16,17)

Una de estas adipocinas es la leptina, una hormona derivada de los adipocitos del tejido adiposo blanco (que revisaremos más adelante) que actúa como una señal "adipostática" aferente de la masa grasa al cerebro (tronco encefálico e hipotálamo), en la regulación del peso corporal (modula la saciedad, el control de la recompensa y la aversión), además que tiene acciones periféricas en el metabolismo de la glucosa y la función inmunológica. La leptina no induce saciedad, pero los niveles bajos de leptina indican bajas reservas de energía y hambre. Además, las personas con obesidad tienen resistencia a la leptina. (16,17)

En el tejido adiposo se producen docenas de otras adipocinas que actúan a nivel local y periférico, como por ejemplo el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) o la proteína quimiotáctica de monocitos. (1,17)

Otra adipocina es la adiponectina, la cual regula el metabolismo de la glucosa y los lípidos que promueve un perfil metabólico, antiaterogénico, antiinflamatorio y sensibilizante a la insulina. (17)

Como comentamos, dentro de las características de los adipocitos es que son sensibles a la insulina e intervienen en la regulación de la glicemia. La insulina actúa sobre las células grasas estimulando la captación de glucosa y modula el metabolismo de los lípidos aumentando la acumulación y disminuyendo la descomposición de los triacilgliceroles (con la subsiguiente liberación de ácidos grasos libres a la circulación) dentro del adipocito. (18)

Como podemos ver, el tejido adiposo a través de la secreción de adipocinas interviene no solo en la parte energética, sino que, además, ayuda en el metabolismo de los lípidos, hidratos de carbono, termogénesis, control de la ingesta, en el ámbito de la reproducción, así como en las funciones inmunológicas, neuroendocrinas, y modulan la sensibilidad a la insulina. (19) En los humanos hay 2 tipos de tejido adiposo: el tejido adiposo blanco (TAB) y el tejido adiposo pardo (TAP). Con respecto al TAB, existen 2 depósitos principales: el subcutáneo y el de tipo visceral. (17,20) Veamos de qué se trata cada uno de ellos.

Tejido adiposo subcutáneo vs tejido adiposo visceral
El tejido adiposo en el cuerpo humano se puede dividir anatómicamente en dos (Figura 1) (21):

1. Tejido adiposo subcutáneo (TAS)
2. Tejido adiposo visceral (TAV)

Cabe destacar que, la distribución subcutánea del tejido adiposo, no se asocia con el mismo riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares que la acumulación de tejido adiposo visceral en sujetos con un IMC similar. (22)

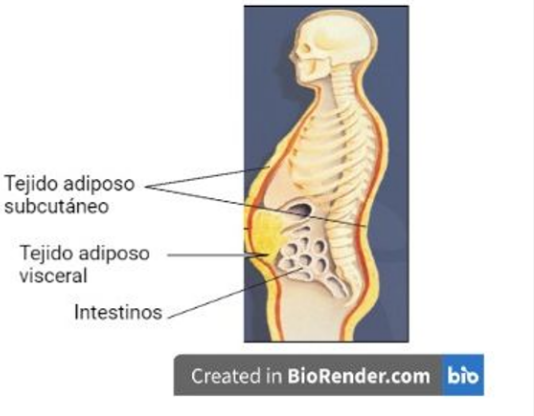


Figura 1. Localización del tejido adiposo, según su distribución anatómica.

¿Qué es el tejido adiposo subcutáneo?
El TAS (localizado bajo la piel) que se encuentra en mayor proporción en nuestro cuerpo, corresponde al 80% de la grasa corporal total. Tiene un metabolismo lento, por lo cual, los procesos de lipogénesis y lipogenólisis, son de poca relevancia. Cuando analizamos el TAS a nivel de la región abdominal observamos más bien que posee un comportamiento mixto, ya que puede ser tan activo como el visceral. Tiene una funcionalidad

caracterizada por servir como aislante térmico, amortiguador mecánico y metabólico, al aminorar el impacto de los excesos calóricos en el tejido adiposo visceral. (23,26)

¿Qué es el tejido adiposo visceral?
El tejido adiposo visceral (TAV), (también conocido como intraperitoneal), se divide en omental y mesentérico, y lo encontramos en las regiones profundas de la cavidad abdominal. Este tejido está rodeado por las vísceras. Tiene un porcentaje entre el 5 al 10 % del tejido adiposo total (mujeres y hombres, respectivamente). En el caso de las mujeres, en su etapa adulta y postmenopáusica, tiene una tendencia a incrementar el tejido adiposo más que los hombres. Encontramos en este tejido receptores para glucocorticoides, por lo tanto, en condiciones de estrés crónico, afecta a los depósitos de grasa ocasionando su acumulación o, por el contrario, su movilización (aumento o baja de peso en situaciones de estrés físico y/o emocional). A nivel vascular, tiene un drenaje portal, por lo que los ácidos grasos liberados por la lipólisis alcanzan el hígado, favoreciendo con el aporte energético para el metabolismo general. (26,27)

Si existe alguna alteración del TAV, esto se relaciona con la resistencia a la insulina en donde encontramos un vínculo con la ateroesclerosis, que como conocemos está ligado con enfermedades vasculares, que además está dentro del espectro del síndrome metabólico. (28)

El tejido adiposo blanco visceral (que se explica más adelante) en comparación con el tejido adiposo subcutáneo tiene las siguientes características: es más celular, vascular, inervado, posee un mayor número de células inflamatorias e inmunitarias, tiene menor capacidad en diferenciación de preadipocitos, tiene un mayor porcentaje de adipocitos hipertróficos, además posee una mayor cantidad de receptores de glucocorticoides y andrógenos. (29)

Cuando analizamos la obesidad abdominal, observamos que existe un incremento de la grasa a nivel visceral, y este se deposita a nivel hepático, músculo y páncreas, con la subsecuente formación de adipocinas, que favorecen estados proinflamatorios y protrombóticos, lo que conlleva al desarrollo de insulinorresistencia, hiperinsulinemia, alteración en la fibrinólisis y alteración del endotelio. La adiponectina, se encuentra disminuida, la cual está relacionada con elevación del nivel de triglicéridos, baja de la HDL, aumento de apoliproteína B y presencia de partículas pequeñas y densas de LDL, dando como resultado a esta operación algebraica lipídica a estados aterotrombóticos que en la adiposidad visceral establece estados inflamatorios. (30)

Tabla 1: Diferencias entre el tejido adiposo subcutáneo y visceral. (20,31)

TEJIDO ADIPOSO VISCERAL	TEJIDO ADIPOSO SUBCUTÁNEO
Irrigado por la circulación portal	Tiene su drenaje en la circulación sistémica
Mayor liberación de citoquinas proinflamatorias	Mayor secreción de adiponectina
Mayor contenido de macrófagos, cél T	Sensibilizante de insulina
↑ Tejido adiposo blanco (TAB) → ↑ Resistencia de insulina	Propiedades antiinflamatorias
> Secreción de resistina (proinflamatoria)	Propiedades antiateroscleróticas
Obesidad central o androide	Obesidad periférica o ginoide
Aumento de las enfermedades asociadas a la obesidad y mayor mortalidad	Bajo riesgo de diabetes y síndrome metabólico.

Como se mencionó previamente, el tejido adiposo en base al fenotipo, papel fisiológico y perfil de expresión génica puede ser blanco o pardo. El tejido adiposo blanco (TAB) representa la mayor parte de la masa de tejido adiposo, en tanto que el tejido adiposo pardo (TAP) constituye un 4.3% de la masa grasa total en adultos (32). Veamos en qué consiste cada uno de ellos:

Tejido adiposo blanco (TAB)
Aquí se almacena la energía y se encuentra en diferentes partes del cuerpo. Los adipocitos blancos contienen cantidades bajas de mitocondrias y ninguna de estas mitocondrias contiene la proteína de desacoplamiento 1 (UCP1). En estados postprandiales, los adipocitos captan los ácidos grasos transportados por las lipoproteínas circulantes, los convierten en triglicéridos y los almacenan en una gran gota de lípido intracelular. Mientras tanto, entre las comidas (o situaciones catabólicas), este tipo de tejido libera ácidos grasos libres a través de la lipólisis intracelular en la sangre para proporcionar energía a otros tejidos. (33)

Por lo tanto, esta es una característica del TAB, el cual almacena energía en forma de triglicéridos en momentos de altos niveles de energía que luego sirven como combustible en momentos de escasez. (34)

En los adipocitos, las catecolaminas, son las moléculas lipolíticas de señalización y aumentan los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) intracelular al estimular los receptores β-adrenérgicos. Por otro lado, los péptidos natriuréticos, inducen la señalización catabólica al elevar las concentraciones intracelulares de AMPc o guanosín monofosfato cíclico (GMPc). En estados posprandiales, la insulina inhibe la lipólisis y provoca la captación de ácidos grasos y glucosa hacia el TAB. Durante los

períodos de exceso de calorías, la masa del TAB causa hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos. Sin embargo, la activación crónica de este proceso se vuelve perjudicial y conduce a la obesidad. La expansión excesiva se acompaña de cambios estructurales y celulares en el tejido y podemos ver afectaciones como: hipertrofia y fibrosis de adipocitos, inflamación local, infiltración de células inmunitarias, polarización de macrófagos dentro de un fenotipo antiinflamatorio a proinflamatorio, manejo alterado de lípidos en macrófagos, resistencia a la insulina y alteraciones del metabolismo. La resistencia a la insulina de los adipocitos conduce a una retención insuficiente de lípidos en el TAB, produciendo una acumulación de lípidos en el hígado y el músculo esquelético, lo cual altera la señalización de la insulina en esos órganos y promueve el desarrollo de resistencia a la insulina y DM2. Los ácidos grasos liberados por los adipocitos blancos, en especial los ácidos grasos saturados como el ácido palmítico, alteran la producción y secreción de citocinas y adipocinas inflamatorias del TAB hipertrófico, lo que contribuye a la disfunción orgánica relacionada con la obesidad. (33)

El TAB participa también en la inmunomodulación, supresión y activación del sistema inmunitario. La obesidad conduce a la liberación de citocinas proinflamatorias: TNF-α, interleucina- 1β, interleucina-6 e interferón-γ. (17)

Tejido adiposo pardo (TAP)
Lo encontramos en ciertos depósitos anatómicos: cuello, hombros, tórax posterior y abdomen. Está altamente vascularizado, es rico en adipocitos marrones, que es exclusivo de los mamíferos y funciona para generar calor al metabolizar los ácidos grasos y la glucosa a través de la termogénesis adaptativa. En contraste con los adipocitos blancos, los adipocitos marrones tienen múltiples gotas pequeñas de lípidos, así como un contenido mucho más alto de mitocondrias y, estas mitocondrias contienen UCP1, que transporta protones de regreso a la matriz y desacopla la cadena de electrones de la síntesis de ATP, por lo tanto, genera calor. El proceso de termogénesis adaptativa se desencadena por el aumento del tono simpático o por la acción de hormonas (péptidos natriuréticos, secretina) que estimulan la lipólisis intracelular en los adipocitos marrones. Posteriormente, los ácidos grasos que se liberan de las gotas de lípidos pueden activar UCP1 y luego se queman en las mitocondrias para generar calor. Paralelamente a la activación del TAP, se inicia la reposición de las reservas de energía en el TAP, que es un proceso regulado tanto por la insulina como por la señalización β-adrenérgica.
Bajo estimulación prolongada, el TAP se adapta aumentando la masa y el número de adipocitos marrones. Cabe señalar que la exposición al frío u otras condiciones catabólicas pueden desencadenar un proceso de adaptación en el TAB en roedores y humanos, que ocurre cuando el TAB

es estimulado continuamente por el sistema nervioso simpático. Posteriormente, los adipocitos que contienen UCP1 (los llamados adipocitos beige (brite: del término en inglés white y brown) aparecen entre los adipocitos blancos; estos adipocitos beige son funcionalmente muy similares o incluso idénticos a los adipocitos marrones y tienen un potencial metabólico sustancial. También se han determinado adipocitos rosados en el tejido mamario (figura 2). (17,33)

Figura 2. Tipos de tejido adiposo.

Superpuestos a los efectos del tono simpático, se ha demostrado que otros mecanismos regulan la abundancia y función de los adipocitos marrones y beige. Por ejemplo, se ha demostrado que las células inmunitarias innatas, cómo los macrófagos M2 residentes en tejidos, inducen la termogénesis tanto en el TAP como en el TAB, aunque los mecanismos siguen siendo controvertidos. La abundancia de TAP difiere sustancialmente en las poblaciones humanas, disminuye con la edad avanzada y el aumento del peso corporal, lo que sugiere un papel en las enfermedades relacionadas con la edad y la obesidad. A diferencia de los ratones, los depósitos de TAP humanos son relativamente pequeños. Sin embargo, porque tienen una actividad metabólica alta, estas pequeñas cantidades de tejido todavía tienen un impacto en el metabolismo de todo el cuerpo. (33)

Aunque los adipocitos representan la mayor parte del volumen de un depósito de tejido adiposo dado, siendo responsables del almacenamiento de energía en forma de triglicéridos, como comentamos en párrafos anteriores existen varios otros tipos de células en la parte del estroma del tejido adiposo: células inflamatorias como macrófagos, linfocitos y eosinófilos, fibroblastos, preadipocitos, células vasculares que forman la microvasculatura del tejido adiposo y células madre mesenquimales multipotentes conocidas como células derivadas de tejido adiposo o células estromales. La mayoría de las células residentes en el tejido adiposo producen y secretan adipocinas y otros mediadores que ejercen

efectos autócrinos, parácrinos y/o endócrinos sobre células vecinas o tejidos y órganos remotos. (35)

Se ha determinado, además, que existen lípidos bioactivos como el ácido 12,13-dihidroxi-9Z-octadecenoico (12,13-diHOME) y el ácido 12-hidroxieicosapentaenoico (12-HEPE) los cuales son liberados por este tejido y estimulan la captación de glucosa y ácidos grasos en el músculo, apoyando así la termogénesis. (17)

Existe evidencia incipiente que sugiere que la activación del TAP también puede reducir el riesgo de aterosclerosis e impulsar el consumo de glucosa y lípidos por parte del músculo esquelético. (17)

La masa del TAP disminuye con el aumento de la temperatura ambiente y el envejecimiento también parece inducir atrofia. Incluso, este TAP presente en adultos, parece tener un efecto clínico sustancial porque los estudios muestran una asociación inversa entre la actividad del TAP y el IMC. Se ha determinado que las personas con TAP tenían niveles más saludables de glucosa en sangre, triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad que las personas sin TAP. Aquellos con TAP tenían una menor prevalencia de enfermedades cardiometabólicas. (17)

Obesidad en el paciente crítico ¿Existe una paradoja?

Los pacientes en estado crítico, presentan atrofia muscular, que ocurre rápidamente después de la admisión en la UCI y conduce a malos resultados clínicos (36), sin embargo, el tejido adiposo se caracteriza por la estimulación, proliferación de un mayor número de adipocitos, los cuales a su vez conducen a la acumulación de macrófagos antiinflamatorios (37), ayudan en absorber y metabolizar la glucosa, además de almacenar triglicéridos ejerciendo efectos metabólicos beneficiosos, porque disminuyen las concentraciones de estas moléculas potencialmente tóxicas, con lo que se reduce sus efectos metabólicos perjudiciales. (38)

Con respecto a los macrófagos del tejido adiposo, éstos exhiben un cambio de fenotipo: de un estado inflamatorio M1 a un tipo antiinflamatorio M2. (39,40)

De destacar, que los macrófagos M2 poseen capacidades de protección, así como un mejoramiento en la fagocitosis, disminuyendo la inflamación, tiene propiedades sensibilizantes a la insulina y ayuda en la remodelación de tejidos. (41)

Hay algunas características en pacientes obesos que les brindan una "ventaja" y "ganancia de tiempo" (figura 3), hasta que el proceso subyacente se resuelva. Veamos algunos de estos puntos:

Reserva energética: Los pacientes críticos cursan con estados catabólicos, en donde la disfunción multiorgánica, pone a límite la reserva fisiológica del organismo, los tejidos trabajan a tope, lo que conlleva a una mayor demanda de energía. Como se mencionó en líneas anteriores, el adipocito puede aportar con los sustratos (altos depósitos de lípidos), satisfaciendo las demandas del sistema inmunitario activado, mientras que el consumo de energía del hígado y los músculos está disminuido. (42)

Inmunológico: Las citocinas inflamatorias aumentan en la parte inicial de la enfermedad crítica, así como las adipocinas. Hay que recordar que los macrófagos tipo M1 predominan en el tejido adiposo (43). En estadios posteriores de la enfermedad crítica, encontramos adipocinas antiinflamatorias y una mayor cantidad de macrófagos tipo M2, con las características mencionadas previamente (40). En la obesidad existe una respuesta inflamatoria disminuida, además encontramos en los pacientes obesos y con SDRA una baja de citocinas proinflamatorias (44,45). La leptina ejerce acciones inmunomoduladoras que pueden estar relacionadas con resultados favorables en la sepsis. Tanto la leptina sistémica baja o la deficiencia de leptina como las condiciones de señalización deficiente de la leptina están asociadas con una mayor susceptibilidad a las infecciones (46). Además se ha determinado que la adiponectina (una adipocina antiinflamatoria), cuando se encuentra ausente, contribuye a la activación endotelial y exacerbación de la mortalidad relacionada con la sepsis. (47)

Preparación previa inflamatoria: La obesidad está relacionada con una inflamación crónica de bajo grado, lo que determina que se activen muchas vías endógenas antiinflamatorias y antioxidantes como respuesta adaptativa para contrarrestar la inflamación crónica de la obesidad. Ahora, si un paciente presentase un nuevo proceso inflamatorio de manera aguda, su organismo amortiguaría tal respuesta debida al entorno protector creado anteriormente. Aquí volvemos a tomar en cuenta a los macrófagos, ya que en el tejido adiposo se pueden dividir en dos fenotipos principales: los macrófagos M1 clásicos y los macrófagos M2 activados alternativamente. Los M1 producen citocinas proinflamatorias (TNF-α, interleucina IL-6 y MCP-1) y, por tanto, contribuyen al desarrollo de la resistencia a la insulina, mientras que los M2, antiinflamatorios, están involucrados en el mantenimiento de la homeostasis tisular y son típicos en el tejido adiposo. (48,50)

Neutraliza las endotoxinas: Se realizó un estudio para evaluar los niveles séricos iniciales de lípidos y lipoproteínas y sus correlaciones con el resultado clínico de pacientes con sepsis grave. En la investigación determinaron que las lipoproteína de alta densidad (HDL) atenúa la producción de citocinas inducida por lipopolisacáridos (LPS). (51)

Generación de esteroides suprarrenales: El paciente crítico se caracteriza por una mayor disponibilidad de cortisol sistémico, que es una parte vital de la respuesta al estrés, sin embargo, en situaciones como en el shock séptico, podemos encontrar insuficiencia suprarrenal ocasionando fallo hemodinámico. Se ha sugerido que el tejido adiposo puede contener la maquinaria esteroidogénica necesaria para el inicio de la biosíntesis de esteroides de novo a partir del colesterol. (52,53)

Sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA): El tejido adiposo activa el SRAA. Los niveles elevados de angiotensina II y aldosterona, no solo inducen la retención de sodio y la excitación simpática, sino que también pueden afectar la función microvascular y modular la rigidez arterial, lo que finalmente da como resultado una presión arterial elevada. Los pacientes con sepsis pueden desarrollar shock séptico, por lo que los pacientes obesos estarían protegidos inicialmente de la disfunción hemodinámica. (54,55)

Prevención de la atrofia y la debilidad muscular: Una característica de las enfermedades críticas es el hipercatabolismo, siendo en la fase aguda una respuesta adaptativa que proporciona el combustible esencial para la producción de energía en los órganos vitales. Si persiste el hipercatabolismo, puede resultar en atrofia y debilidad muscular en la UCI. La debilidad se puede atribuir a la atrofia muscular, la contractilidad alterada, la neuropatía y las principales vías asociadas con la degradación de las proteínas musculares, como el sistema de proteasoma de ubiquitina y la autofagia desregulada. También existe una respuesta metabólica diferente en animales con obesidad durante una enfermedad crítica, porque utilizan la grasa del tejido adiposo en lugar de lípidos y proteínas almacenados ectópicamente como sustratos energéticos junto con un aumento de la tasa de renovación de ácidos grasos y glicerol debido a descomposición hepática más eficiente de estos sustratos. (56,58)

Figura 3. "Ventajas" del paciente obeso crítico.

Conclusiones

- El tejido graso, tiene una infinidad de implicaciones endocrino-metabólicas que repercute en la homeostasis de nuestro organismo.
- El TAB, se divide en grasa visceral y grasa subcutánea, confiere efectos metabólicos negativos y positivos, respectivamente.
- En la obesidad puede existir un posible proceso de adaptación en respuesta a una enfermedad crítica con funciones inmunes-metabólicas protectoras.
- La obesidad, por las características indicadas, pudiera tener el tiempo "extra" por su reserva fisiológica, hasta que la causa básica de ingreso a UCI se resuelva y tener mejores desenlaces.

Bibliografia

1. *Obesity and overweight [Internet]. [citado 1 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight*
2. *Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. Metabolism. marzo de 2019;92:6-10.*
3. *Kachur S, Lavie CJ, de Schutter A, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular diseases. Minerva Med. junio de 2017;108(3):212-28.*
4. *Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. Adv Exp Med Biol. 2017;960:1-17.*
5. *Schetz M, De Jong A, Deane AM, Druml W, Hemelaar P, Pelosi P, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. Intensive Care Med. junio de 2019;45(6):757-69.*
6. *Selim BJ, Ramar K, Surani S. Obesity in the intensive care unit: risks and complications. Hosp Pract (1995). agosto de 2016;44(3):146-56.*
7. *Zhao Y, Li Z, Yang T, Wang M, Xi X. Is body mass index associated with outcomes of mechanically ventilated adult patients in intensive critical units? A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018;13(6):e0198669.*
8. *ASALE R, RAE. paradojo, paradoja | Diccionario de la lengua española [Internet]. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [citado 21 de julio de 2022]. Disponible en: https://dle.rae.es/paradojo*
9. *Donini LM, Pinto A, Giusti AM, Lenzi A, Poggiogalle E. Obesity or BMI Paradox? Beneath the Tip of the Iceberg. Front Nutr. 2020;7:53.*
10. *Vásquez-Revilla HR, Revilla-Rodríguez E, Vásquez-Revilla HR, Revilla-Rodríguez E. El tejido adiposo durante la enfermedad crítica y la paradoja de la obesidad. Medicina crítica (Colegio Mexicano de Medicina Crítica). febrero de 2017;31(1):36-41.*
11. *Flores JM, Llamas SH, Aguilar EO, Delgado AS. Obesidad como factor pronóstico en el paciente crítico. Med Crit. 29 de abril de 2022;36(2):98-100.*
12. *Favini A, Belziti C, Garagoli F, Chiabrando JG, Barbagelata L, Denes J, et al. La paradoja de la obesidad en la insuficiencia cardíaca en ancianos. Revista argentina de cardiología. junio de 2021;89(3):211-6.*
13. *Wang S, Liu X, Chen Q, Liu C, Huang C, Fang X. The role of increased body mass index in outcomes of sepsis: a systematic review and meta-analysis. BMC Anesthesiol. 31 de agosto de 2017;17:118.*
14. *Liu T, Chen J jun, Bai X jun, Zheng G shou, Gao W. The effect of obesity on outcomes in trauma patients: a meta-analysis. Injury. septiembre de 2013;44(9):1145-52.*
15. *Richard AJ, White U, Elks CM, Stephens JM. Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editores. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000*

[citado 26 de julio de 2022]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555602/

16. *Dornbush S, Aeddula NR. Physiology, Leptin. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 14 de agosto de 2022]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537038/*
17. *Cypess AM. Reassessing Human Adipose Tissue. New England Journal of Medicine. 24 de febrero de 2022;386(8):768-79.*
18. *Santoro A, McGraw TE, Kahn BB. Insulin action in adipocytes, adipose remodeling, and systemic effects. Cell Metab. 6 de abril de 2021;33(4):748-57.*
19. *Farb MG, Gokce N. Visceral adiposopathy: a vascular perspective. Horm Mol Biol Clin Investig. febrero de 2015;21(2):125-36.*
20. *Gómez-Hernández A, Perdomo L, Escribano Ó, Benito M. Papel del tejido adiposo blanco en las complicaciones vasculares asociadas a la obesidad. Clin Investig Arterioscler. 1 de enero de 2013;25(1):27-35.*
21. *Mittal B. Subcutaneous adipose tissue & visceral adipose tissue. Indian J Med Res. mayo de 2019;149(5):571-3.*
22. *Antonopoulos AS, Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox. Cardiovasc Res. 1 de julio de 2017;113(9):1074-86.*
23. *Sethi JK, Vidal-Puig AJ. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. Journal of Lipid Research. 1 de julio de 2007;48(6):1253-62.*
24. *Castillo CG, Ferrer MDI. Colesterolemia de riesgo. Revista Finlay. 16 de diciembre de 2010;0(0):50-4.*
25. *Badimon L, Oñate B, Vilahur G. Células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo y su potencial reparador en la enfermedad isquémica coronaria. Revista Española de Cardiología. 1 de julio de 2015;68(7):599-611.*
26. *Jayedi A, Khan TA, Aune D, Emadi A, Shab-Bidar S. Body fat and risk of all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Int J Obes. 18 de junio de 2022;1-9.*
27. *Hernández Sandoval G, Rivera Valbuena J, Serrano Uribe R, Villalta Gómez D, Abbate León M, Acosta Núñez L, et al. Adiposidad visceral, patogenia y medición. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. junio de 2017;15(2):70-7.*
28. *García AFD, Rodríguez YCV, Marcel EA. Obesidad visceral: predictor de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 15 de julio de 2016;63(2):67-75.*
29. *White UA, Tchoukalova YD. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. Biochim Biophys Acta. marzo de 2014;1842(3):377-92.*
30. *Robles L, Carlos J. Síndrome metabólico: concepto y aplicación*

práctica. Anales de la Facultad de Medicina. octubre de 2013;74(4):315-20.

31. *Almeida E dos P, Sabino Pinho CP, Leão APD, Rodrigues IG, Diniz A da S, Arruda IKG de, et al. Razón entre grasa visceral y subcutánea como predictor de alteraciones cardiometabólicas. Revista chilena de nutrición. 2018;45(1):28-36.*
32. *Leitner BP, Huang S, Brychta RJ, Duckworth CJ, Baskin AS, McGehee S, et al. Mapping of human brown adipose tissue in lean and obese young men. Proc Natl Acad Sci U S A. 8 de agosto de 2017;114(32):8649-54.*
33. *Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. Nat Rev Endocrinol. septiembre de 2019;15(9):507-24.*
34. *Heyde I, Begemann K, Oster H. Contributions of white and brown adipose tissues to the circadian regulation of energy metabolism. Endocrinology. 1 de marzo de 2021;162(3):bqab009.*
35. *Oikonomou EK, Antoniades C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. Nat Rev Cardiol. febrero de 2019;16(2):83-99.*
36. *Nakanishi N, Takashima T, Oto J. Muscle atrophy in critically ill patients : a review of its cause, evaluation, and prevention. J Med Invest. 2020;67(1.2):1-10.*
37. *Anderson MR, Shashaty MGS. Impact of Obesity in Critical Illness. Chest. diciembre de 2021;160(6):2135-45.*
38. *Langouche L, Perre SV, Thiessen S, Gunst J, Hermans G, D'Hoore A, et al. Alterations in adipose tissue during critical illness: An adaptive and protective response? Am J Respir Crit Care Med. 15 de agosto de 2010;182(4):507-16.*
39. *Langouche L, Marques MB, Ingels C, Gunst J, Derde S, Vander Perre S, et al. Critical illness induces alternative activation of M2 macrophages in adipose tissue. Crit Care. 2011;15(5):R245.*
40. *Marques MB, Langouche L. Endocrine, metabolic, and morphologic alterations of adipose tissue during critical illness. Crit Care Med. enero de 2013;41(1):317-25.*
41. *Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. Immunity. 28 de mayo de 2010;32(5):593-604.*
42. *Mittwede PN, Clemmer JS, Bergin PF, Xiang L. OBESITY AND CRITICAL ILLNESS: INSIGHTS FROM ANIMAL MODELS. Shock. abril de 2016;45(4):349-58.*
43. *Karampela I, Christodoulatos GS, Kandri E, Antonakos G, Vogiatzakis E, Dimopoulos G, et al. Circulating eNampt and resistin as a proinflammatory duet predicting independently mortality in critically ill patients with sepsis: A prospective observational study. Cytokine. julio de 2019;119:62-70.*

44. *Wacharasint P, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. One size does not fit all in severe infection: obesity alters outcome, susceptibility, treatment, and inflammatory response. Crit Care. 20 de junio de 2013;17(3):R122.*
45. *Maia L de A, Cruz FF, de Oliveira MV, Samary CS, Fernandes MV de S, Trivelin S de AA, et al. Effects of Obesity on Pulmonary Inflammation and Remodeling in Experimental Moderate Acute Lung Injury. Front Immunol. 29 de mayo de 2019;10:1215.*
46. *Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Vilariño-García T, Sánchez-Margalet V. Role of Leptin in Inflammation and Vice Versa. Int J Mol Sci. 16 de agosto de 2020;21(16):5887.*
47. *da Silva Rosa SC, Liu M, Sweeney G. Adiponectin Synthesis, Secretion and Extravasation from Circulation to Interstitial Space. Physiology. mayo de 2021;36(3):134-49.*
48. *Khanna D, Khanna S, Khanna P, Kahar P, Patel BM. Obesity: A Chronic Low-Grade Inflammation and Its Markers. Cureus. febrero de 2022;14(2):e22711.*
49. *Ubags NDJ, Burg E, Antkowiak M, Wallace AM, Dilli E, Bement J, et al. A Comparative Study of Lung Host Defense in Murine Obesity Models. Insights into Neutrophil Function. Am J Respir Cell Mol Biol. agosto de 2016;55(2):188-200.*
50. *Chylikova J, Dvorackova J, Tauber Z, Kamarad V. M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. junio de 2018;162(2):79-82.*
51. *Chien JY, Jerng JS, Yu CJ, Yang PC. Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis. Crit Care Med. agosto de 2005;33(8):1688-93.*
52. *Téblick A, Peeters B, Langouche L, Van den Berghe G. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. Nat Rev Endocrinol. julio de 2019;15(7):417-27.*
53. *Li J, Papadopoulos V, Vihma V. Steroid biosynthesis in adipose tissue. Steroids. noviembre de 2015;103:89-104.*
54. *Schütten MTJ, Houben AJHM, de Leeuw PW, Stehouwer CDA. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension. Physiology. mayo de 2017;32(3):197-209.*
55. *Rababa M, Hamad DB, Hayajneh AA. Sepsis assessment and management in critically Ill adults: A systematic review. PLOS ONE. 1 de julio de 2022;17(7):e0270711.*
56. *Goossens C, Marques MB, Derde S, Vander Perre S, Dufour T, Thiessen SE, et al. Premorbid obesity, but not nutrition, prevents critical illness-induced muscle wasting and weakness. J Cachexia Sarcopenia Muscle. febrero de 2017;8(1):89-101.*
57. *Lad H, Saumur TM, Herridge MS, Dos Santos CC, Mathur S, Batt J,*

ZXet al. Intensive Care Unit-Acquired Weakness: Not just Another Muscle Atrophying Condition. Int J Mol Sci. 22 de octubre de 2020;21(21):E7840.

58. *Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Hormonal and metabolic strategies to attenuate catabolism in critically ill patients. Curr Opin Pharmacol. diciembre de 2004;4(6):621-8.*

CAPÍTULO 3

Obesidad y Altitud; ¿Aliados en el Covid-19 Grave?

Dr. Jorge Luis Vélez Páez
Dr. Fernando Enrique Rueda Barragán

Resumen
Se estima que actualmente viven más de 100 millones de personas en regiones situadas a más de 2.500 metros sobre el nivel del mar (msnm) y la obesidad es una enfermedad crónica no transmisible de alta prevalencia y que genera alta morbilidad y mortalidad en quienes la padecen.
Entonces, vivir en elevada altitud y ser obeso, ¿podrían ser factores protectores de mortalidad en patologías respiratorias?; estas preguntas han sido motivo de investigación y hay resultados dispares, aunque en la pandemia de COVID-19 se han intentado dilucidar los caminos sobre estas temáticas, aún hay varios vacíos de conocimiento.
Podría dar luces sobre el tema, la paradoja descrita por Matino et al, que trata de que los pacientes obesos, inflamados crónicamente, tienden a sobrellevar de mejor manera, situaciones inflamatorias agudas sobreañadidas, que generan insuficiencia respiratoria e impacto proinflamatorio sistémico.
El objetivo de esta revisión es dar una visión actualizada de dos factores, que, aunque parecen adversos, podrían condicionar un fenotipo de supervivencia en pacientes graves con hipoxia.

Abstract
It is estimated that more than 100 million people currently live in regions located at more than 2,500 meters above sea level (masl) and obesity is a highly prevalent chronic non-communicable disease that generates high morbidity and mortality in those who suffer from it. .
So, could living at high altitude and being obese be protective factors for mortality in respiratory pathologies? These questions have been the subject of research and there are disparate results, although in the COVID-19 pandemic attempts have been made to elucidate the paths on these issues, there are still several knowledge gaps.
The paradox described by Matino et al, which deals with the fact that obese patients, chronically inflamed per se, tend to better cope with acute inflammatory situations that are added to it, which generate respiratory failure and systemic proinflammatory impact, could shed light on the subject.
The objective of this review is to provide an updated view of two factors,

which, although they seem adverse, could condition a survival phenotype in critically ill patients with hypoxia.

Introducción

Se estima que actualmente viven más de 100 millones de personas en regiones situadas a más de 2.500 metros sobre el nivel del mar (msnm), el número podría ser mayor si se considera que los sistemas de salud han mejorado en áreas remotas el mundo ubicadas en zonas de altura.

Pero, vivir en altitud y ser obeso, ¿podrían ser factores protectores de mortalidad en patologías respiratorias?; estas preguntas han sido motivo de investigación y hayresultados dispares, aunque en la pandemia de COVID-19 se han intentado dilucidar los caminos sobre estas temáticas, aún hay varios vacíos de conocimiento.

En cuanto a la altitud, la evidencia es discordante, sin embargo, hay analogías entre la hipoxia hipobárica y la hipoxia encontrada en los enfermos críticos que, aunque no idénticas, cimientan la hipótesis de que la aclimatación o residencia en altitud puede condicionar mejor tolerancia a la insuficiencia respiratoria, esta premisa fue demostrada en el estudio de Jibaja et al (1) el cual se llevó a cabo en unidades de Latinoamérica donde se determinó que la altitud por encima del nivel del mar no resulta en cambios en la mortalidad, incluso demostraron que la ecuación corregida de PaO2/FIO2 no tiene correlación con mortalidad por lo que su corrección no debería utilizarse.

Estudios en los Andes, fundamentalmente, han dado resultados alentadores sobre esto, reportando menor mortalidad en pacientes con COVID-19, que habitan en ciudades de elevada altitud. Aunque por su diseño y metodología aún no pueden ser contundentes en sus conclusiones.

La obesidad es una enfermedad crónica no transmisible en franco crecimiento. Un estudio de 3.615 pacientes en Nueva York puso de manifiesto que la obesidad se relaciona de manera significativa con la admisión hospitalaria y la admisión en UCI entre los pacientes menores de 60 años (2). En el mismo sentido, los resultados de otro estudio demostraron una mayor prevalencia de obesidad entre los pacientes ingresados más jóvenes (3). Estos datos se corroboraron en la pandemia del COVID-19, en donde el incremento de la severidad clínica y la mortalidad en estos enfermos han sido extensamente reportados.

Pese a lo expuesto, existe una paradoja descrita, que trata de que los pacientes obesos, inflamados crónicamente per se, tienden a sobrellevar de mejor manera, situaciones inflamatorias agudas sobreañadidas, que generan insuficiencia respiratoria e impacto proinflamatorio sistémico, esto se demostró en el estudio de Martino y cols (4) donde se describe que pacientes con obesidad extrema no enfrentan una mayor mortalidad frente a pacientes no obesos, sin embargo, en obesos con un índice de masa

corporal (IMC) > 40 kg/m2 tienen mayor tiempo de estancia en UCI y son propensos a mayor días de ventilación mecánica.
El objetivo de esta revisión es dar una visión actualizada de dos factores, que, aunque parecen adversos, podrían condicionar un fenotipo de supervivencia en pacientes graves con hipoxia.

Altitud: Datos y contexto

Clasificación

Hay varias clasificaciones con respecto a la altitud, sin embargo, se sabe que, sobre los 1500 msnm, hay cambios adaptativos iniciales y sobre los 2500 msnm, la altitud empieza a ser importante. En la figura 1, mostramos un enfoque de clasificación de la altitud.

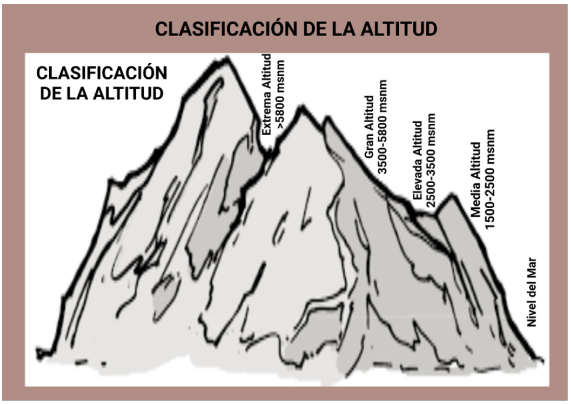


Figura 1. Clasificación de la Altitud, mediana altitud (1500 a 2500 msnm); elevada altitud (2500 a 3500 msnm); gran altitud (3500 a 5800 msnm) y extrema altitud (>5800 msnm).

Datos Generales

- El primer monte con más de 8000 msnm en ascenderse fue el Annapurna (8.091 m) en el año 1950.
- El Everest (8.848 m) se logró 2 años más tarde, pero con ayuda de oxígeno, y en 1978 se ascendió por primera vez respirando exclusivamente aire ambiental.
- La exposición aguda a una altitud por encima de los 6.000 m lleva en unos 10 min a la pérdida de consciencia y posteriormente a la muerte porque, sin aclimatación previa, a esa altitud es imposible el intercambio gaseoso
- Las poblaciones indígenas tibetanas, han vivido 25.000 años en una altitud promedio de 4.000 m, ellos, tienen un metabolismo aeróbico normal, un reducido nivel de hemoglobina, incremento de la ventilación en reposo y ejercicio, incremento en la síntesis de óxido nítrico (NO) y ausencia de respuesta hipertensiva pulmonar.
- Los indígenas andinos, que solo llevan viviendo en la altitud algo más

de 12.000 años, todavía mantienen niveles altos de hemoglobina y en ellos persiste la hipertensión pulmonar.

Pero estas adaptaciones que el cuerpo genera ante la altitud, parecen ser resultado de varios años de evolución y es aquí donde juega un papel muy importante la genética, para el 2017 Stodban et al (5) realizan un estudio donde investigan la genética de las personas que habitan en la altitud, se estudiaron personas que viven a más de 4300 msnm, específicamente en el Cerro de Pasco en Perú, se demostró que alteraciones en el cromosoma 8, localizadas en los genes: SGK3, TCF24, COPS5, y CSPP1 serían los responsables, es así que, una sobreexpresión del SGK3 resulta en una mayor tolerancia a la hipoxia, así mismo, se demostró que el gen COPS5 juega un rol importante, su interacción con la estabilización de la HIF-1-alfa, permite un mejor control sobre la hipoxia celular. En conclusión la sobrexpresión de estos genes parecería que juegan un rol importante, ya que permiten que la hipoxia por la altura sea mejor tolerada.

La hipoxia condiciona un fenotipo protrombótico, esto puede coadyuvar y empeorar las alteraciones de la coagulación y de las series celulares como las plaquetas de por sí observadas en la sepsis y otras enfermedades críticas, citamos algunos datos relevantes sobre el tema:

- Hay 30 veces mayor riesgo de accidente cerebrovascular o trombosis venosa después de estancias prolongadas en altitudes superiores a 3.000 m.
- Los individuos de una zona de gran altitud (> 3000 m) que ingresaron en el hospital tuvieron una incidencia de accidente cerebrovascular de 13,7 / 1.000 versus 1.05 / 1,000 en la población en general y casi todos estos eventos ocurrieron en pacientes menores de 45 años, que carecían de otros factores de riesgo cardiovascular.
- La hipoxemia confiere mayor riesgo de trombosis en los viajeros aéreos, ya que, en la cabina, la presión interna de la aeronave es equivalente a una altitud de 2000 a 2.500 m de altitud. El riesgo de tromboembolismo venoso es aproximadamente del doble tras un vuelo de larga distancia (> 4 horas), el llamado síndrome de la clase económica.
- La hipoxia aumenta la reactividad plaquetaria y altera los índices plaquetarios, además, induce poliglobulia que provoca hiperviscosidad sanguínea, todos éstos condicionantes protrombóticos.

Otro fenómeno resultado de la hipoxia es la llamada vasoconstricción pulmonar hipóxica, este fenómeno fue descrito en 1946 inicialmente en felinos (6) para que posteriormente Haldane et al (7) mencionará que los pulmones humanos ante la presencia de hipoxia tienen la capacidad de autorregular su flujo mediante procesos de vasodilatación o vasoconstricción; se ha demostrado que ante la hipoxia la microcirculación

experimenta un fenómeno de vasoconstricción cuyo objetivo es redistribuir el flujo sanguíneo hacia zonas pocos aireadas con el fin de aminorar el shunt y por ende mejorar la oxigenación (8).

Fisiopatología de la Obesidad y su relación con COVID-19

Existen diversos mecanismos biológicos mediante los cuales la enfermedad COVID-19 puede afectar más a personas con obesidad. Uno de estos mecanismos es la inflamación crónica, originada por el exceso de tejido adiposo en personas con obesidad. COVID-19 pueda exacerbar aún más la inflamación, exponiéndolos a niveles más altos de moléculas inflamatorias circulantes en comparación con los sujetos con normo peso (9). Esta inflamación puede producir una disfunción metabólica que puede conducir, entre otras patologías, a dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hipertensión y enfermedad cardiovascular, que también se han considerado factores de riesgo de COVID-19 (10, 11, 12).

Otro rasgo común en la obesidad es la deficiencia de vitamina D, que aumenta el riesgo de infecciones sistémicas y perjudica la respuesta inmune (13). Se ha demostrado que la vitamina D tiene numerosos efectos sobre la respuesta inmunológica del cuerpo (14):

- Inhibe la proliferación de células B y bloquea la secreción de inmunoglobulinas
- Suprime la proliferación de células T
- Facilita la inducción de células T reguladoras

Esto resulta en la menor producción de citocinas pro-inflamatorias: IL17-IL21 favoreciendo la producción de IL-10, citocina anti-inflamantoria.

Además, se ha descubierto que la vitamina D ejerce un efecto supresor sobre la producción de citocinas como IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 y factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) (15), es así que, la suplementación con vitamina D puede prevenir infecciones respiratorias a través de varias funciones inmunorreguladoras, incluida la disminución de la producción de citocinas proinflamatorias por parte del sistema inmune innato, lo que reduce el riesgo de desarrollar una tormenta de citocinas que agrave un neumonía inicial (16). Es por ello, por lo que algunos estudios sugieren que la deficiencia de vitamina D podría potencialmente participar en el vínculo entre la obesidad y una mayor susceptibilidad a complicaciones y mortalidad debido a COVID-19 (17). En este sentido Daneshkhah et al (18) en el 2020 demostró la asociación que existe entre déficit de vitamina D y severidad por SARS-COV-2, se determinó que un valor sérico menor 0.25 ng/L se asocia con mayor mortalidad, especialmente en pacientes mayores de 70 años, e incluso se dejó la premisa de que una suplementación con vitamina D podría disminuir los niveles de proteína C reactiva (PCR), lo que atenuaría el estado hiperinflamatorio, haciendo que

la tormenta de citoquinas sea menos lesiva, sin embargo, hasta la fecha no hay evidencia sólida que sustente la suplementación de vitamina D en pacientes que desarrollan un distrés respiratorio asociado a COVID (CARS).

Además, la disbiosis intestinal es otro factor importante en la obesidad, potencialmente involucrado en el mayor riesgo de desarrollar formas graves de COVID-19. La obesidad conocida per se está asociada a una composición debilitada del microbioma intestinal, que a su vez es primordial para la regulación del sistema inmune del huésped y para la protección contra la infección. Asimismo, el microbioma intestinal también tiene un papel en atenuar el daño resultante de la infección. De hecho, algunos protocolos para el tratamiento de COVID-19 incluyen el uso de probióticos para mantener el equilibrio de la microecología intestinal y, por lo tanto, fortalecer indirectamente el sistema inmunitario (19).

Por otro lado, se investiga si el tejido adiposo puede estar sirviendo de reservorio, porque expresa la proteína ACE2, utilizada por el SARS-CoV-2 como puerta de entrada para infectar la célula (20), es así como en el 2020 Benna (21) reporta que a nivel de tejido adiposo existe una mayor expresión de ACE2 que en el pulmón, lo que traduciría que en pacientes obesos el riesgo de enfermedad crítica por SARS-COV-2 es más elevada.

En la figura 2, realizamos un resumen de las implicaciones de la obesidad y las consecuencias de esta en los pacientes con SARS-COV-2

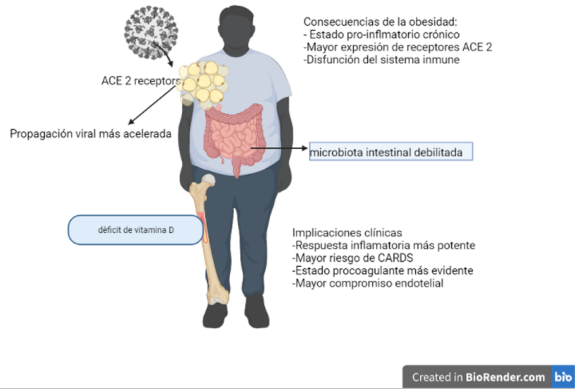


Figura 2. Obesidad y su relación con SARS-COV-2: de por sí la obesidad es un estado pro-inflamatorio con compromiso de la respuesta inmune, esta obesidad predispone a un déficit de vitamina D que genera un compromiso del sistema inmune siendo el organismo más propenso a infecciones, además existe un estado de disbioisis intestinal con el consiguiente debilitamiento de la microbiota intestinal generando una desregulación del sistema inmune del huésped. Se ha descrito que en el tejido adiposo existen más receptores ACE 2 lo que hace que el paciente obeso sea más propenso a desarrollar una enfermedad más severa ya que presenta una propagación viral más acelerada con el incremento en la tasa de CARDS (síndrome de distrés respiratorio asociado a COVID)
Elaborado por: Vélez JL, Rueda FE

Sin embargo, al disponer de evidencia científica limitada sobre los mecanismos fisiopatológicos que vinculan la obesidad y COVID-19, se ha extrapolado información interesante de otros estudios realizados en sujetos con infección por H1N1, que demostraban que los sujetos con obesidad, en comparación con individuos de peso normal, tienen una liberación más intensa de IL-8, que es una quimiocina importante para la activación y migración de neutrófilos a los tejidos, un mecanismo involucrado en la respuesta a la infección (22).

Por ahora no hay datos relativos a si las personas con obesidad son más susceptibles a la infección por coronavirus, pero sí se está considerando la posibilidad de que puedan ser más contagiosas. En concreto, basándose en estudios previos sobre la gripe, los investigadores proponen 3 mecanismos potenciales que podrían incrementar la contagiosidad relativa de estas personas (23).

- Primero, estudios previos sobre la influenza A, han puesto de manifiesto que las personas con obesidad tardan más en eliminar el virus.
- Segundo, la capacidad limitada y retrasada de producir interferones de las personas con obesidad contribuye a un microambiente que favorece la aparición de nuevas cepas de virus más virulentas.
- Tercero, se ha encontrado una correlación positiva entre el IMC y la cantidad de virus infeccioso en el aliento exhalado. Todo esto hace sospechar que las personas con obesidad podrían tener una capacidad mayor para infectar a otros y que las familias y comunidades con más prevalencia de obesidad podrían tener una mayor exposición viral (10).

Si bien es cierto hemos mencionado que la evidencia de pacientes obesos con COVID-19 es muy poca, a continuación, realizaremos un resumen de los estudios más importantes en este sentido (tabla 1):

Estudio	Tipo de estudio	Principales Hallazgos
Jamie SY HO, et al (24) 2020	Metaanálisis y revisión sistemática que incluyo 270,241 pacientes	La obesidad incrementa el riesgo de enfermedad severa (OR 3,13) y mortalidad (OR 1.36)
Motaib et al (25) 2021	Retrospectivo con 107 pacientes	La obesidad fue un factor de riesgo independiente para el ingreso a UCI (OR 5.04)
Zixin Cai et al (26) 2021	Metaanálisis con 625,153 pacientes	Con obesidad hay mayor riesgo de hospitalización (OR 1.72) entrar a ventilación mecánica (OR 1.66) mayor mortalidad (OR 1.66)

Hoong et al (27) 2021	Revisión sistemática y metaanálisis con 28355 pacientes	Obesidad y mortalidad con un OR 1,5, mayor riesgo de enfermedad severa (OR 2.26)
Yang et al (28) 2020	Revisión sistemática y metaanálisis que incluyo 115,635 pacientes con COVID-19	Mayor incidencia de hospitalización (OR 1.54) mayor necesidad de ingreso a cuidados intensivos (OR 1.48) necesidad de ventilación mecánica invasiva (OR 1.47) mortalidad hospitalaria (OR 1.14)

Tabla 1: Resumen de los estudios más importantes sobre SARS-COV-2 y obesidad
Elaborado por: Vélez JL, Rueda FE

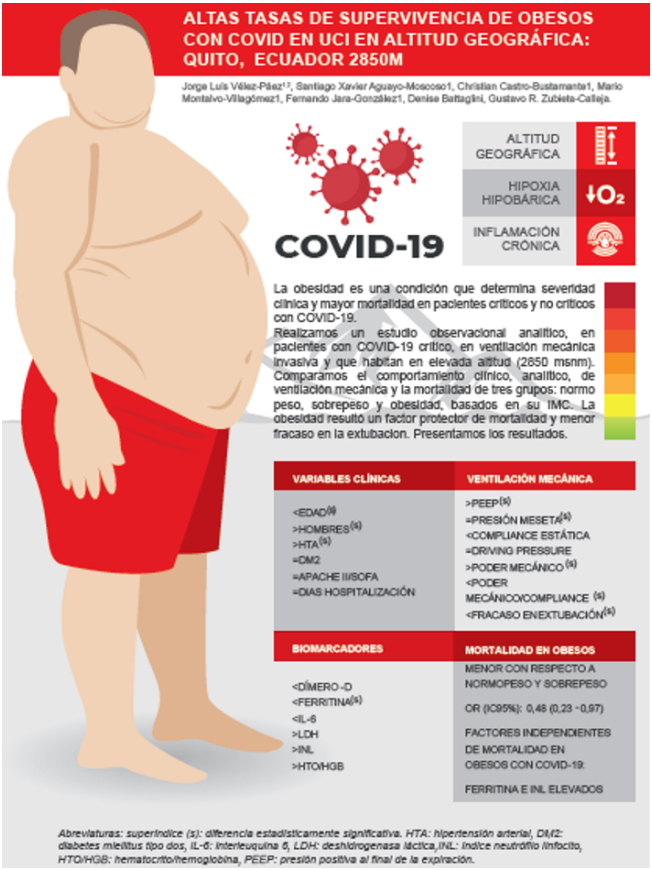


Figura 3: Resultados del estudio sobre COVID-19 y obesidad (tomado con autorización de Vélez et al)

Conclusiones

A lo largo de esta revisión podemos tener las siguientes conclusiones:

- La obesidad es un estado de inflamación crónica per se, por esta razón y como un efecto paradójico, podría representar un factor protector ante estados inflamatorios agudos
- Pese a la paradoja de la obesidad, los pacientes obesos infectados por SARS-COV-2, en general, son más propensos a complicarse e incluso incrementar su mortalidad en COVID-19
- Parece ser, que los obesos residentes a grandes altitudes y por ende expuestos crónicamente a hipoxia hipobárica, podrían tener ventajas en supervivencia en COVID-19 y tal vez otras situaciones de hipoxemia severa y tormenta proinflmatoria. Es decir, en estos pacientes, dos situaciones fisiopatológicas adversas, parecen aliarse y otorgar cierto grado paradójico de beneficio.
- Es necesario y obligatorio, abrir una línea de investigación sobre esta temática, que reafirme o disperse los hallazgos reportados en varios estudios sobre este tópico.
- Aunque asociada con altitud, la obesidad parece ofrecer cierto grado de ventaja en COVID-19 y otras entidades patológicas, ser obeso sigue siendo una condición basal adversa y que se asocia con múltiples trastornos metabólicos y cardiovasculares que afectan negativamente la calidad de vida. Por ende, desde ningún punto de vista el mensaje de este capítulo es recomendar ser obeso.

Bibliografia

1. *Jibaja, M., Ortiz-Ruiz, G., García, F., Garay-Fernández, M., de Jesús Montelongo, F., Martinez, J., Viruez, J. A., Baez-Pravia, O., Salazar, S., Villacorta-Cordova, F., Morales, F., Tinoco-Solórzano, A., Ibañez Guzmán, C., Valle Pinheiro, B., Zubia-Olaskoaga, F., Dueñas, C., Garcia, A. L., & Cardinal-Fernández, P. (2020). Hospital mortality and effect of adjusting PaO2/FiO2 according to altitude above the sea level in acclimatized patients undergoing invasive mechanical ventilation. A multicenter study. Archivos de Bronconeumologia, 56(4), 218–224. https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.06.024*
2. *Lighter J., Phillips M., Hochman S., Sterling S., Johnson D., Francois F. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for covid-19 hospital admission. Clin Infect Dis. 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa415. [en prensa] [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]*
3. *Garg S. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 states, march 1-30, 2020. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2020;69 [consultado 5 May 2020]. Disponible en https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6915e3-H.pdf [PMC free article] [PubMed]*
4. *Martino JL, Stapleton RD, Wang M, Day AG, Cahill NE, Dixon AE, et al. Extreme obesity and outcomes in critically ill patients. Chest [Internet]. 2011 [cited 2022 Jul 12];140(5):1198–206. Available from: https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(11)60586-2/fulltext*
5. *Stobdan T, Akbari A, Azad P, et al. New Insights into the Genetic Basis of Monge's Disease and Adaptation to High-Altitude. Mol Biol Evol. 2017;34(12):3154-3168. doi:10.1093/molbev/msx239*
6. *Euler US, Liljestrand G; Von Euler et al. Observation on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. Acta Physiol Scand. 1946;12(4):301-20. https://doi. org/10.1111/j.1748-1716.1946.tb00389.x.*
7. *Haldane JS. Respiration. New Haven: Yale University Press; 1922. p. 427*
8. *Fajardo A, Medina A, Modesto V, Gordo-Vidal F. El lado oculto de la hipoxemia. Rev chil anest [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 14];49(6). Available from: https://revistachilenadeanestesia.cl/revchilanestv49n06-04/*
9. *Muscogiuri G., Pugliese G., Barrea L., Savastano S., Colao A. Obesity: The "Achilles heel" for COVID-19? Metabolism. 2020 doi: 10.1016/j.metabol.2020.154251. [en prensa] [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]*
10. *Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.J. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: Multiple potential mechanisms. Circulation. 2020 doi: 10.1016/j.metabol.2020.154251. [en prensa] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]*

11. *Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. Infection. 2021;49(1):15-28. doi:10.1007/s15010-020-01509-1*
12. *Du, P., Li, D., Wang, A., Shen, S., Ma, Z., & Li, X. (2021). A systematic review and meta-analysis of risk factors associated with severity and death in COVID-19 patients. Journal Canadien Des Maladies Infectieuses et de La Microbiologie Medicale [The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology], 2021, 6660930. doi:10.1155/2021/6660930*
13. *Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G., Bokle D., White J.H., Dawson-Hughes B. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions. Endocr Rev. 2019;40:1109–1151. doi: 10.1210/er.2018-00126. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]*
14. *Aranow C. (2011). Vitamin D and the immune system. Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research, 59(6), 881–886. https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31821b8755*
15. *Almerighi C, et al. 1Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. Cytokine. 2009;45(3):190–7. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]*
16. *Martineau A.R., Jolliffe D.A., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P., Dubnov-Raz G. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: Individual participant data meta-analysis. Health Technol Assess. 2019;23:1–44.*
17. *Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. Nutrients. 2020;12:988. doi: 10.3390/nu12040988. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]*
18. *Daneshkhah, A., Agrawal, V., Eshein, A., Subramanian, H., Roy, H. K., & Backman, V. (2020). The possible role of Vitamin D in suppressing cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients (p. 2020.04.08.20058578). doi:10.1101/2020.04.08.20058578*
19. *Jin Y., Cai L., Cheng Z., Cheng H., Deng T., Fan Y.P. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected*
20. *Li M., Li L., Zhang Y., Wang X. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infec Dis Poverty. 2020;9:45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]*
21. *Al-Benna S. (2020). Association of high level gene expression of ACE2 in adipose tissue with mortality of COVID-19 infection in obese patients. Obesity medicine, 19, 100283. https://doi.org/10.1016/*

j.obmed.2020.100283

22. *Hagau N., Slavcovici A., Gonganau D.N., Oltean S., Dirzu D.S., Brezoszki E. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection. Crit Care. 2010;14:R203. doi: 10.1186/cc9324. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]*
23. *Luzi L., Radaelli M.G. Influenza and obesity: Its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. Acta Diabetol. 2020;57:759–7764. doi: 10.1007/s00592-020-01522-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]*
24. *Ho JSY, Fernando DI, Chan MY, Sia CH. Obesity in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Acad Med Singap. 2020;49(12):996-1008. doi:10.47102/annals-acadmedsg.2020299*
25. *Motaib, I., Zbiri, S., Elamari, S., Dini, N., Chadli, A., & El Kettani, C. (2021). Obesity and Disease Severity Among Patients With COVID-19. Cureus, 13(2), e13165. https://doi.org/10.7759/cureus.13165*
26. *Cai Z, Yang Y, Zhang J. Obesity is associated with severe disease and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. BMC Public Health. 2021;21(1):1505. Published 2021 Aug 4. doi:10.1186/s12889-021-11546-6*
27. *Hoong CWS, Hussain I, Aravamudan VM, Phyu EE, Lin JHX, Koh H. Obesity is Associated with Poor Covid-19 Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Horm Metab Res. 2021;53(2):85-93. doi:10.1055/a-1326-2125*
28. *Yang J, Tian C, Chen Y, Zhu C, Chi H, Li J. Obesity aggravates COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2021;93(5):2662-2674. doi:10.1002/jmv.26677*
29. *Arias-Reyes, C., Zubieta-DeUrioste, N., Poma-Machicao, L., Aliaga-Raduan, F., Carvajal-Rodriguez, F., Dutschmann, M., Schneider-Gasser, E. M., Zubieta-Calleja, G., & Soliz, J. (2020). Does the pathogenesis of SARS-CoV-2 virus decrease at high-altitude?. Respiratory physiology & neurobiology, 277, 103443. https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103443*
30. *Soliz, J., Schneider-Gasser, E. M., Arias-Reyes, C., Aliaga-Raduan, F., Poma-Machicao, L., Zubieta-Calleja, G., Furuya, W. I., Trevizan-Baú, P., Dhingra, R. R., & Dutschmann, M. (2020). Coping with hypoxemia: Could erythropoietin (EPO) be an adjuvant treatment of COVID-19?. Respiratory physiology & neurobiology, 279, 103476. https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103476*
31. *Pérez-Padilla R, García-Sancho C, Fernández R, et al. El impacto de la altitud en las tasas de hospitalización y mortalidad por el virus de la influenza A (H1N1) pandémico en México.. salud publica mex. 2013;55(1):92-95.*
32. *Jašová, M. , Kancirová, I. , Waczulíková, I. , & Ferko, M. (2017). Mitochondria as a target of cardioprotection in models of*

preconditioning. Journal of Bioenergetics and Biomembranes, 49, 357–368. [PubMed] [Google Scholar]

33. *Murphy, E. , & Steenbergen, C. (2007). Preconditioning: The mitochondrial connection. Annual Review of Physiology, 69, 51–67. [PubMed] [Google Scholar]*
34. *Correia, S. C. , Santos, R. X. , Perry, G. , Zhu, X. , Moreira, P. I. , & Smith, M. A. (2010). Mitochondria: The missing link between preconditioning and neuroprotection. Journal of Alzheimer's Disease: JAD, 20(Suppl 2), S475–485. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]*
35. *Dirnagl, U. , & Meisel, A. (2008). Endogenous neuroprotection: Mitochondria as gateways to cerebral preconditioning? Neuropharmacology, 55, 334–344. [PubMed] [Google Scholar]*
36. *Yin, W. , Signore, A. P. , Iwai, M. , Cao, G. , Gao, Y. , Johnnides, M. J. , Hickey, R. W. , & Chen, J. (2007). Preconditioning suppresses inflammation in neonatal hypoxic ischemia via Akt activation. Stroke, 38, 1017–1024. [PubMed] [Google Scholar]*
37. *Tissot van Patot MC, Serkova NJ, Haschke M, et al. Enhanced leukocyte HIF-1alpha and HIF-1 DNA binding in humans after rapid ascent to 4300 m. Free Radic Biol Med. 2009;46(11):1551-1557. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2009.03.009*
38. *O'Brien KA, Griffin JL, Murray AJ, Edwards LM. Mitochondrial responses to extreme environments: insights from metabolomics. Extrem Physiol Med. 2015;4:7. Published 2015 May 4. doi:10.1186/s13728-015-0026-9*
39. *Debevec T, Millet GP, Pialoux V. Hypoxia-Induced Oxidative Stress Modulation with Physical Activity. Front Physiol. 2017;8:84. Published 2017 Feb 13. doi:10.3389/fphys.2017.00084*
40. *Millet GP, Brocherie F, Girard O, et al. Commentaries on Viewpoint: Time for a new metric for hypoxic dose?. J Appl Physiol (1985). 2016;121(1):356-358. doi:10.1152/japplphysiol.00460.2016*
41. *Serebrovskaya TV, Manukhina EB, Smith ML, Downey HF, Mallet RT. Intermittent hypoxia: cause of or therapy for systemic hypertension?. Exp Biol Med (Maywood). 2008;233(6):627-650. doi:10.3181/0710-MR-267*
42. *Fernández Menéndez A, Saudan G, Sperisen L, et al. Effects of Short-Term Normobaric Hypoxic Walking Training on Energetics and Mechanics of Gait in Adults with Obesity. Obesity (Silver Spring). 2018;26(5):819-827. doi:10.1002/oby.22131*
43. *Kayser B, Verges S. Hypoxia, energy balance and obesity: from pathophysiological mechanisms to new treatment strategies. Obes Rev. 2013;14(7):579-592. doi:10.1111/obr.12034*

CAPÍTULO 4

Comportamiento de las Adipocinas y los micro ARN en el Contexto del Paciente Obeso con Enfermedad Crítica

Dr. Pablo A. Vélez
Dra. Fernanda E. López

Resumen
En la actualidad y de forma global, existe un incremento importante en la prevalencia de la obesidad comparado con años anteriores, tendencia que responde a la ausencia de hábitos alimenticios saludables y conductas como el sedentarismo. Existe evidencia contradictoria sobre el papel de la obesidad en la enfermedad crítica, sin embargo, la tendencia la relaciona con un aumento de complicaciones al ser un estado inflamatorio permanente, cuya asociación a variables definidas, podría repercutir en el curso y pronóstico del paciente crítico. En este sentido, se postula a las adipoquinas y a los micro ARN (miARN) como sustancias capaces de intervenir en procesos metabólicos específicos, que podrían desencadenar reacciones inflamatorias o antiinflamatorias modificando el curso de la enfermedad. A la actualidad, la evidencia es prometedora pero no definitoria para afirmar que estos nuevos biomarcadores, modifiquen el curso pronóstico de la enfermedad crítica en el paciente obeso, por tal motivo, se convierten en dianas interesantes para el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas.
Palabras Clave: obesidad, micro ARN, adipoquinas, unidad de cuidados intensivos.

Abstract
Currently and globally, there is a significant increase in the prevalence of obesity compared to previous years, a trend that responds to the absence of healthy eating habits and behaviors such as sedentary lifestyle. There is contradictory evidence on the role of obesity in critical illness, however, the trend relates it to an increase in complications as it is a permanent inflammatory state, whose association with defined variables could affect the course and prognosis of critical patients. In this sense, adipokines and microRNAs (miRNAs) are postulated as substances capable of intervening in specific metabolic processes, which could trigger inflammatory or anti-

inflammatory reactions, modifying the course of the disease. At present, the evidence is promising but not definitive to affirm that these new biomarkers modify the prognostic course of critical illness in obese patients, for this reason, they become interesting targets for the development of new therapeutic interventions.
Keywords: obesity, micro RNA, adipokines, intensive care unit.

Introducción

La obesidad es una condición de gran importancia e influencia en el manejo de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI). Este exceso de peso corporal se asocia con algunas condiciones crónicas comórbidas, anomalías fisiológicas y deficiencias inmunitarias que complican aún más el manejo y aumentan el riesgo de complicaciones y muerte en cuidados intensivos. La prevalencia de la obesidad está aumentando en muchas poblaciones de todo el mundo debido a la ausencia de hábitos alimenticios saludables y sedentarismo, como también pero en menor medida causas con un fondo de alteración metabólica patológica y como resultado de complicaciones adversas al uso de ciertos fármacos, lo que influye directamente en la epidemiología de los cuidados intensivos. (1) (2)

Cada vez hay más literatura que examina el papel de la obesidad en la enfermedad crítica relacionándola con un aumento de las complicaciones, contrariamente, muchos estudios han encontrado que el aumento del IMC se asocia con una mejor supervivencia en la UCI, (1) por esta razón, es menester estudiar a fondo la fisiopatología de esta enfermedad, asociándola con variables definidas que juegan un rol protagónico dentro de su fisiopatología y de esta manera, asociarla a un pronóstico dentro de la enfermedad y también de mortalidad en el contexto del paciente obeso crítico. (3)

La presente revisión estudiará el comportamiento de diversa clases de proteínas como lo son las adipoquinas derivadas del adipocito miARN que corresponden a ARN monocatenario, no codificante, cuya alteración contribuye al desarrollo de la obesidad. Se ha demostrado que ambas variantes pueden influir sustancialmente sobre el pronóstico del paciente obeso y en más medida si se lo asocia a la enfermedad crítica.

Obesidad

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el sobrepeso y la obesidad como la condición en la que la acumulación excesiva o anormal de grasa incrementa los riesgos para la salud de manera general. La prevalencia de la obesidad está aumentando en todo el mundo y ronda el 20% en pacientes de UCI. El tejido adiposo es metabólicamente muy activo, y especialmente el tejido adiposo visceral tiene un perfil secretor de

adipocitos deletéreo que resulta en resistencia a la insulina y un estado inflamatorio y procoagulante crónico de bajo grado. Su alcance patológico se manifiesta a nivel de la mayoría de órganos, generando alteración funcional diversa en los mismos, comportamiento clave en el desarrollo y pronóstico de esta enfermedad.(1) (3)

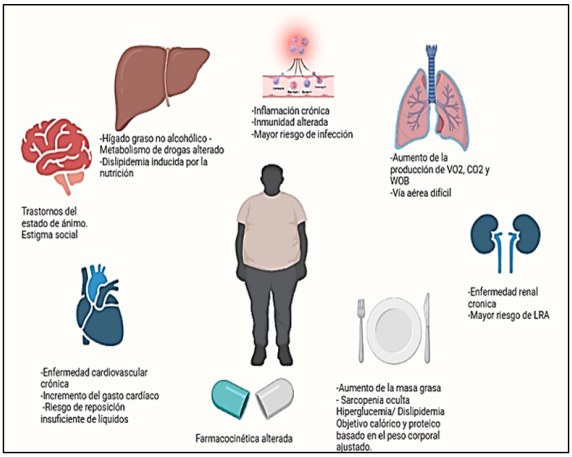


Imagen 1. Alteración de la fisiología orgánica en la obesidad.
Fuente: Autoría propia.

Sustancia inflamatorias derivadas del tejido adiposo y su comportamiento en el paciente obeso.

El tejido adiposo tiene características funcionales interesantes que van desde ser una reserva de energía del organismo hasta cumplir con actividades endócrinas mediante la secreción de sustancias denominadas adipoquinas cuya función es variable ya que median reacciones beneficiosas pero también adversas en el organismo que están ligadas de manera crucial en el desarrollo y pronóstico de la obesidad. A continuación describiremos las características más importantes de las adipoquinas en el contexto de la obesidad. (4)

Adiponectina (ADPN): Es un péptido de alrededor de 30 kD, también conocida como proteína de unión a gelatina 28, su síntesis se realiza por los adipocitos de manera exclusiva y tiene una importante concentración circulatoria. Dentro de sus funciones principales, destacan su acción como sensibilizador a la insulina, antiinflamatorio por inhibir la acción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y antiaterogénico.

En estudios realizados en animales in vitro, se ha observado que a parte de sus beneficios antiinflamatorios, la ADPN podría mejorar la supervivencia mediante mecanismos distintos, lo cual depende del tipo de ADPN recombinante utilizada y de la composición de la microbiota. (4) (5) (6)

Leptina (LPN): Péptido derivado de los adipocitos, producto del gen ob con peso molecular alrededor de 16 kD, su importancia radica en que interviene activamente en el gasto energético y el control del apetito, además posee funciones secundarias como la regulación de la angiogénesis, homeostasis de la glucosa, reproducción, hematopoyesis y cicatrización de heridas. En la obesidad, el nivel circulatorio de LPN aumenta siendo su relación directamente proporcional con la masa de grasa corporal e inversamente proporcional con la sensación de hambre y la desnutrición.
En lo inmunológico, comparte características estructurales con la familia de las interleucinas e interactúa con mediadores inflamatorios, de esta manera, tiene la capacidad de comandar respuestas inflamatorias producto de la unión con su receptor (ob-R), presente en diferentes células inmunitarias.
Se conoce un fuerte papel inmunomodulador de la LPN regulando la respuesta de IL-6 y FNT- α, en este sentido, su ausencia produce un deterioro importante de la homeostasis inmunitaria y por ende un aumento de la mortalidad atribuida a infecciones, por otro lado, estímulos inflamatorios e infecciosos como presencia de citocinas pro inflamatorias, patrones moleculares asociados a patógenos y a daño, elevan proporcionalmente las concentraciones de LPN conforme a la gravedad del proceso infeccioso o inflamatorio. (5) (6) (7)

Resistina (RSN): A diferencia de las anteriores, es producida principalmente por células inmunitarias en específico el macrófago, en su estructura destaca la cisteína y en cuanto a su función esta participa en la resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y se involucra en el proceso inflamatorio.
Se conoce que la expresión al alza de la RSN está mediada por la acción de adipocitocinas proinflamatorias como IL-6, TNF- α e IL-1, en este aspecto, se puede considerar a esta proteína como el enlace vinculante entre la respuesta de fase aguda inmunológica y la resistencia a la insulina, sobretodo en pacientes críticamente enfermos. (4) (5) (8) (9)

Visfatina (VFN): Peso molecular alrededor de 52-55 kD, también conocida como nicotinamida fosforribosiltransferasa, se expresa en células inmunitarias como neutrófilos y linfocitos, su función principal es estimular al linfocito para la producción de citocinas proinflamatorios como IL-6, IL-1 y TNF-α, en base a esto, se la puede denominar como una adipocitocina proinflamatoria. (10) (11)

Dimetilarginina asiimétrica (ADMA): Análogo de la arginina, generada por los adipocitos, se caracteriza por su capacidad de inhibir la síntesis de sustancias con acción vasodilatadora e inmunológica como el óxido nítrico (NO) al bloquear su componente enzimático principal que es la óxido

nítrico sintetasa (NOS). ADMA reduce la biodisponibilidad del NO lo que implica alteración de la vasodilatación con alteración consecuente antitrombótica, antiinflamatoria y antiapoptótica.
Se sabe que el ADMA y la arginina compiten por las NOS, sin embargo, su biodisponibilidad es producto de la relación arginina: ADMA, la baja de esta relación provoca supresión de la producción de NO y la consecuente disfunción orgánica y vascular. (12) (13) (14)

Grelina (GNA): Péptido sintetizado por células gástricas, específicamente de la lámina propia. El ARN mensajero de la GNA también se ubica en el tejido adiposo y en otros órganos como hipófisis, el hipotálamo, el sistema cardiovascular, la tiroides, las glándulas suprarrenales, los pulmones, su principal función es estimular el apetito y el anabolismo, sin embargo, se le atribuye también funciones como regulación hemodinámica, homeostasis de la glucosa, respuesta inmunitaria eficaz, neurogénesis y mantenimiento de la función renal y pulmonar. La isoforma acilida es un ligando endógeno parareceptor de secretagogo de hormona de crecimiento 1a, lo que explica su acción en el metabolismo de la hormona del crecimiento. (15) (16)

Los microRNA y su papel en el paciente obeso con enfermedad crítica.

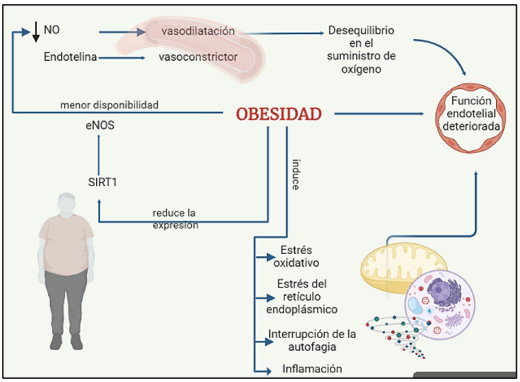


Fig 1. Fisiopatologia de la obesidad en el daño del endotelio vascular. **NO:** óxido nítrico; **eNOS:** óxido nítrico sintasa endotelial; **SIRT1:** Sirtuina 1.
La obesidad produce disminución de la biodisponibilidad de NO, mediante la reducción de la activación y/o expresión de eNOS; regulando negativamente SIRT1; y provocando estrés celular (estrés oxidativo, estrés en el retículo endoplasmático y altera la autofagia). Esto genera disfunción endotelial. **Creado en BioRender.com**
Fuente: Autoría propia.

Los miARN son moléculas de ARN pequeñas de 18–25 nucleótidos de longitud, corresponden a ARN monocatenario, no codificante, estos no participan en la codificación de proteínas, sin embargo, pueden cumplir

funciones reguladoras en las células.(17) Su alteración puede contribuir al desarrollo de muchas patologías, incluida la obesidad. Después del descubrimiento del primer miARN, lin-4, en Caenorhabditis elegans en 1993, se ha demostrado desde entonces que estas moléculas son una clase abundante de ARN en todas las células procariotas y eucariotas. Hasta el año 2020, se han descubierto 2654 miARN humanos, los mismos que individualmente pueden regular la expresión de varios genes diferentes.
El ADN es el precursor de la transcripción de los miARN primarios, seguidos de miARN precursores para que finalmente se conviertan en miARN maduros. Su transcripción puede tener origen intragénico a partir de intrones que pueden codificar a proteínas, o a su vez, tener un origen transcripcional intergénico, es decir, no concatenado a genes del huésped. (18) (19)

Los miARN regulan la adipogénesis blanca
El tejido adiposo blanco, es un gran reservorio de energía además es capaz de secretar diversos mediadores con capacidades endócrinas. Para la diferenciación de células madre mesenquimales multipotentes (MSC) a preadipocitos blancos, existen algunas vías de señalización y diferenciación celular, de las cuales se destacan las vías Wingless (Wnt)/β-catenina y el factor de crecimiento transformante β (TGFβ)/proteínas morfogenéticas óseas (BMP)/Smad, la primera estimula la expresión genética de genes osteogénicos y cuya inhibición promueve la diferenciación genética relacionada con la adipogenia. De igual forma, la vía de BMP/Smad favorece la adipogénesis mediada por el aumento de la expresión del receptor y activado por el proliferador de peroxisomas (PPARG), mientras que la vía TGFβ/Smad ejerce efectos inhibitorios de la adipogénesis. De esta forma, la homeostasis del tejido adiposo depende de una regulación, desarrollo y recambio adecuado de adipocitos, características que se encuentran alteradas en el contexto de la obesidad. (18) (20)

Los miARN regulan la adipogénesis marrón
El poseer tejido adiposo marrón con un desarrollo y actividad adecuados, permite presentar tasas metabólicas más altas, además de una protección extra contra el desarrollo de la obesidad. Los adipocitos marrones, tienen distintas vías de desarrollo. Durante la embriogénesis se da lugar al origen del tejido adiposo marrón clásico o constitutivo, mientras que el tejido adiposo marrón reclutable tiene su origen dentro del tejido adiposo blanco en el proceso de oscurecimiento del tejido adiposo. (18)
Dentro de las funciones de este tejido pardo en especial del constitutivo, está la activación de la termogénesis adaptativa que participa activamente en mantener la normalidad de la temperatura corporal, para ello, requiere factores transcripcionales específicos como el coactivador 1 α de peroxisoma PPARγ (PGC1α), las proteínas PRDM16 y FOXC2. Se conoce que la regulación positiva o negativa de los miARN que tienen

acción sobre el tejido adiposo marrón puede influir en la efectividad de la termogénesis con repercusión en el gasto energético, la absorción de glucosa y la sensibilidad a la insulina, procesos metabólicos claves para el desarrollo de la obesidad. (18)

En la tabla 1 y 2 se detalla la función general y especifica dentro de la obesidad de algunos miARN que intervienen sobre el tejido adiposo blanco y marrón respectivamente.

Micro ARN	**Función**	**Función relacionada con la obesidad**		
		Tejido Adiposo Visceral	**Tejido Adiposo Subcutáneo**	**Suero**
miR-210	Aumenta diferenciación adipogénica		Aumenta en obesidad Disminuye después de la pérdida de peso Aumenta en obesos metabólicamente sanos	Aumenta en retinopatía diabética
miR-199a-5p	Aumenta adipogénesis	Aumenta en obesidad	Disminuye en individuos obesos metabólicamente sanos	Aumenta en obesidad
miR-27b	Disminuye diferenciación adipogénica	Disminuye en obesos con esteatohepatitis no alcohólica	Disminuye en obesos con DM2 Aumenta en obesos metabólicamente sanos	Disminuye en personas obesas con síndrome de ovario poliquístico
miR-181 PPARα	Aumenta acumulación de lípidos Disminuye síntesis de lípidos Disminuye acumulación de lípidos	Disminuye en obesos con esteatohepatitis no alcohólica	Disminuye en obesidad	Aumenta en personas obesas con enfermedad del hígado graso no alcohólico
miR-146b	Aumenta diferenciación adipogénica Aumenta resistencia a la insulina	Disminuye en obesos con esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis pericelular	Aumenta en obesidad	Aumenta en obesidad predictor de riesgo de DM2

miR-128	Disminuye diferenciación y proliferación adipogénica Aumenta lipólisis		Aumenta en el curso de la obesidad Disminuye después de la pérdida de peso	
miR-144	Disminuye síntesis de adiponectina Aumenta proliferación adipogénica		Aumenta en la obesidad Disminuye después de la pérdida de peso	Aumenta en resistencia a la insulina

Tabla 1. MicroARN función y regulación desarrollo del tejido adiposo blanco (18)

Micro ARN	Función	Función relacionada con la obesidad		
		Tejido Adiposo Visceral	**Tejido Adiposo Subcutáneo**	**Suero**
miR-203 **miR-182**	-Aumenta adipogénesis parda - Aumenta termogénesis	Aumenta en obesidad	Disminuye después de la pérdida de peso	Disminuye en la pérdida de peso
miR-106b **miR-93**	- Disminuye adipogénesis parda - Disminuye termogénesis	Puede aumentar o disminuir en obesidad	Disminuye después de la pérdida de peso	
Tejido adiposo marrón reclutable (rBAT)				
miR-133	- Disminuye adipogénesis parda - Disminuye pardeamiento de adipocitos - Disminuye termogénesis	Aumenta en obesidad		
miR-34a	- Disminuye adipogénesis parda - Disminuye pardeamiento de adipocitos - Disminuye termogénesis	Aumenta en obesidad	Aumenta en obesidad	Aumenta en resistencia a la insulina

miR-155	-Disminuye adipogénesis parda - Disminuye pardeamiento de adipocitos - Disminuye termogénesis -Disminuye síntesis de leptina Disminiye síntesis de resistina		Disminuye en diabéticos obesos	Se correlaciona negativamente con el IMC
miR-455	-Aumenta adipogénesis marrón - Aumenta pardeamiento de adipocitos -Aumenta termogénesis		Aumenta en obesidad	
miR-129-5p	- Disminuye adipogénesis - Disminuye pardeamiento de adipocitos			Aumenta en obesidad

Tabla 2. MicroARN función y regulación desarrollo del tejido adiposo marrón (18)

Relación entre obesidad, microRNAs y disfunción endotelial

El endotelio se define como una monocapa de células endoteliales que recubre las luz de los vasos sanguíneos, este conglomerado celular en condiciones fisiológicas, responde a estímulos físicos y químicos con la liberación de diferentes factores cuya acción regula la tromborresistencia, la adhesión celular, proliferación celular del músculo liso, la inflamación y el tono vascular. Entre las moléculas implicadas en la regulación de estos procesos destacan el óxido nítrico (NO), sustancia vasodilatadora por excelencia, la endotelina como vasoconstrictor, el desequilibrio entre estas dos propiedades, conduce a la disfunción del endotelio vascular, característica infaltable en la fisiopatología de las enfermedades de origen cardiovascular

Estudios clínicos han demostrado que en el curso de la obesidad, se llega a niveles más bajos de biodisponibilidad de NO dado por un déficit funcional de la óxido nítrico sintasa, lo que conduce a un déficit en la vasodilatación dependiente del endotelio.
Por otro lado, la enzima sirtuina-1 desacetilasa dependiente de NAD (SIRT1), en estado de estrés metabólico, desacetila las proteínas que contribuyen a la regulación celular, esta enzima, desempeña un papel principal al aumentar la expresión del gen eNOS, crucial en la homeostasis endotelial. Se ha descubierto que SIRT1 se reduce durante la obesidad.

Además, en estados de obesidad, se induce diferentes alteraciones celulares que deterioran la función del endotelio vascular. Estas reacciones incluyen el estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplásmico (ER), la interrupción de la autofagia y la inflamación. (17) (21)

miARN	Regulación ascendente o descendente	Función	Objetivo
miR-24	Ascendente	Exacerba la aterogénesis y la formación de placas.	eNOS
miR-155	Ascendente	Hipertrofia e inflamación de los adipocitos	eNOS
miR-15b	Ascendente	Resistencia a la insulina hepática	eNOS
miR-16	Ascendente	Aumenta la inflamación	eNOS
miR-221/222	Ascendente	Aumenta la aterosclerosis	eNOS
miR-765	Desconocida	Enfermedad de la arteria coronaria	eNOS

Tabla 3. Inhibición directa de los miARN sobre la óxido nítrico sintetasa endoltelial (eNOS). (17)

MiRNAs y su papel en el estrés oxidativo.

El estrés oxidativo tiene como génesis la oxidación de proteinas y la sobre producción de radicales libre (ROS). Las mitocondria es el organelo celular principal en la formación de ROS, específicamente en su membrana interna a nivel de los complejos I y III de la cadena respiratoria. De igual manera, la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa a nivel citoplasmático, contribuye a la generación de ROS, especialmente en la vasculatura

En condiciones normales la síntesis de ROS está regulada por mecanismos antioxidantes que neutralizan la acción dañina de los ROS. Los mediadores de defensa antioxidantes incluyen superóxido dismutasas (SOD), glutatión peroxidasa (GSHPx), catalasas (CAT) y peroxirredoxinas (PRDX). En condiciones fisiopatológicas, se produce un desequilibrio entre el sistema antioxidante y las especies prooxidantes que induce estrés oxidativo, reacción que en la obesidad juega un papel crucial.

Los miARN cumplen funciones reguladores de la homeostasis a través de la modulación de genes de enzimas antioxidantes. El complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial depende del uso de enzimas ensambladoras de grupos de hierro/azufre (ISCU) como transportadores de electrones transitorios [122, 123]. La reducción de este complejo enzimático bloquea la salida de los electrones del complejo I, lo que

resulta en una fuga masiva de electrones, con el posterior aumento de los niveles de ROS. (17) (22)

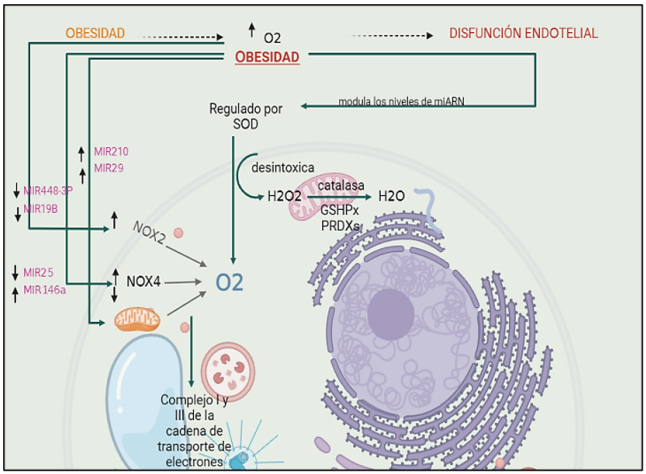


Fig. 2. miARN y estrés oxidativo. O2*: aniones superóxido; H20: agua; H2O2: Peróxido de hidrógeno; SOD: superóxido dismutasa; GSHPx: glutatión peroxidasa; PRDX: peroxirredoxinas; NOX2: subunidad catalítica unida a la membrana de la NADPH oxidasa; NOX4: homólogo de NADPH oxidasa; MIRNAs: MicroRNAs.
La obesidad interviene en el sistema que forma aniones superóxidos de cuatro maneras; al disminuir MIR 448-3P y MIR 19B lo que incrementa la producción de NOX2 y consecuentemente la generación de O2*, Inhibe la acción de MIR25 misma que incrementa la producción de NOX4 por otro lado, incrementa MIR146a que disminuye NOX4, estas funciones producen O2*. Además, la obesidad aumenta MIR 210 Y MIR29 que a nivel mitocondrial se traduce en la producción de O2*. Asimismo, la obesidad modula los niveles de miARN que regulan el sistema antioxidante. Creado en BioRender.com

miARN	Regulación ascendente o descendente	Función	Objetivo
mIR-210	Desconocido	Apoptosis de EC y ateroscleroSis	ISCU 1,2
miR-21	Ascendente	Promueve la producción de ROS	SOD
miR-551 b	Ascendente	Mejora la acumulación de ROS	CAT, SOD
miR-200c	Ascendente	Apoptosis de EC, acumulación de ROS y senescencia	PRDX2
miR-17	Ascendente	Disfunción CE	SOD, Gpx2
miR-23b	Ascendente	Disfunción CE	PRDX3
miR-29	Ascendente	Disfunción EC, Senescencia celular	ROS
miR-448	Descendente	Atenuación de la acumulación de ROS inducida por NOX2	NOX2

miR-19b	Descendente	Atenuación de la apoptosis de EC inducida por inflamación	p47phox
miR-25	Descendente	Prevenir la producción de ROS	NOX4
miR-146a	Ascendente	Inflamación de células endoteliales	NOX4

Tabla 4: Acción de los diferentes miARN implicados en el estrés oxidativo. SOD: superóxido dismutasa; PRDX: peroxirredoxinas; NOX2: subunidad catalítica unida a la membrana de la NADPH oxidasa; NOX4: homólogo de NADPH oxidasa; ROS: radicales libres; CAT: catalasa; CE: células endoteliales; ISCU: enzimas ensambladoras de grupos de hierro/azufre; Gpx2: glutatión peroxidasa 2; p47phox: factor 1 del citosol de neutrófilos. (17)

Papel de los miRNAs en la autofagia mediada por obesidad

La autofagia es un mecanismo que interviene en la homeostasis celular y de nutrientes degradando proteínas mal plegadas y los organelos dañados [175]. La cronicidad de ciertas enfermedades como la disfunción cardiovascular en el curso de la obesidad es resultado de la desregulación de la autofagia. Trabajos recientes han identificado miARN que se dirigen a proteínas relacionadas con la autofagia, influyendo de manera importante sobre su desempeño adecuado en el contexto de la obesidad.

Existen tres variantes de autofagia: macroautofagia, microautofagia y autofagia mediada por chaperonas. En el contexto de la obesidad y la disfunción endotelial, la macroautofagia es la más importante y mejor estudiada. El flujo de autofagia dentro de la macroautofagia consta de tres pasos principales: iniciación y nucleación de vesículas, elongación y formación de autofagosomas, y fusión del autofagosoma con el lisosoma y degradación. La fase de iniciación está orquestada por el complejo quinasa 1 (ULK1) que consta de ULK1 en sí mismo, proteína relacionada con la autofagia (ATG) 13, proteína de interacción de la familia de quinasas de adhesión focal de 200 kDa (FIP200) y ATG101. El complejo ULK1 impulsa la formación del fagóforo, la estructura de membrana precursora autofagosomal inicial, a través de la activación directa del complejo de clasificación de proteínas vacuolar 34 (VPS34). El complejo VPS3A consiste en la fosfatidilinositol 3-quinasa de clase III (PIK3C3)/VPS34, BECLIN-1, VPS15 y similar a ATG14. La actividad de ULK1 está controlada por dos proteínas quinasas reguladas por nutrientes, la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina 5 '(AMPK) y el complejo 1 de la diana de rapamicina de mamíferos (mTOR) (mTORC1). Mientras que AMPK regula al alza la autofagia en respuesta al agotamiento de la energía mediante la activación directa de ULK1, mTORC1 mantiene la autofagia bajo control mediante la inactivación directa de ULK1.

miARN	Regulación ascendente/ descendente	Función	Objetivo
miR-181a	Ascendente	Disfunción de EC inducida por estrés oxidativo y aterosclerosis	ATG5
miR-374a	Ascendente	Regula negativamente la señalización del receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular	ATG5
miR-30d	Ascendente	Desconocido	ATG12
miR-630	Ascendente	Suprime la autofagia	ATG12
miR-210	Ascendente	Apoptosis de EC y aterosclerosis	ATG7
miR-188-3p	Desconocido	Inducción de aterosclerosis	ATG7
miR-137	Ascendente	Disfunción CE	ATG7
miR-20a	Ascendente	Disfunción CE	ATG16 L1
miR-96	Ascendente	Disfunción CE	ATG16 L1
miR-204	Ascendente	Disfunción CE	LC3
miR-17	Ascendente	Activa un cambio de EC a un fenotipo angiogénico	P62
miR-93	Ascendente	Regula la glucólisis y proliferación de EC	P62
miR-20a	Ascendente	Regula la migración de EC, la angiogénesis y la senescencia	P62
miR-20b	Arriba	Promueve la senescencia EC	P62
miR-106	Arriba	Proliferación de EC y aterosclerosis	P62

Tabla 5: MiRNAs en la regulación del inicio de la autofagia. (17)

MiRNAs en la regulación de la elongación de la autofagia

Después de la nucleación de las vesículas, un paso fundamental en formación de un autofagosoma completo y funcional es la elongación de la membrana del fagóforo. Este proceso involucra proteínas ATG (es decir, ATG 3, 4, 5, 7, 8, 10, 12 y 16L) y la cadena ligera de la proteína 1 asociada a microtúbulos (LC3). El sistema ATG es necesario para que el LC3 se conjugue con los fosfolípidos de fosfatidiletanolamina (PE) y forme LC3 II, importante para la expansión de la membrana, donde juega un papel crucial en el reconocimiento dela carga a través de su interacción con la proteína de unión a ubiquitina p62.

miARN	Regulación ascendente /descendente	Función	Objetivo
miR-181 a	Ascendente	Disfunción de EC inducida por estrés oxidativo y aterosclerosis	ATG5
miR-374 a	Ascendente	Regula negativamente la señalización del receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular	ATG5
miR-30d	Ascendente	Desconocido	ATG12
miR-630	Ascendente	Suprime la autofagia	ATG12
miR-210	Ascendente	Apoptosis de EC y aterosclerosis	ATG7
miR-188 -3p	Desconocido	Inducción de aterosclerosis	ATG7
miR-137	Ascendente	Disfunción CE	ATG7
miR-20a	Ascendente	Disfunción CE	ATG16L 1
miR-96	Ascendente	Disfunción CE	ATG16L 1
miR-204	Ascendente	Disfunción CE	LC3
miR-17	Ascendente	Activa un cambio de EC a un fenotipo angiogénico	P62
miR-93	Ascendente	Regula la glucólisis y proliferación de EC	P62
miR-20a	Ascendente	Regula la migración de EC, la angiogénesis y la senescencia	P62
miR-20b	Ascendente	Promueve la senescencia EC	P62
miR-106	Ascendente	Proliferación de EC y aterosclerosis	P62

Tabla 6: MiRNAs en la regulación de la elongación de la autofagia. (17)

MiRNAs en la regulación de la fusión y degradación de la autofagia

Una vez formado y madurado el autofagosoma, se fusiona con un lisosoma para formar un autolisosoma. La membrana interna del autofagosoma anterior y la carga absorbida son luego degradados por hidrolasas ácidas. La maquinaria de fusión autofagosoma-lisosoma incluye el gen asociado a la resistencia a los rayos UV (UVRAG), el factor sensible a la N -etilmaleimida soluble (NSF), los complejos del receptor de la proteína de fijación (SNARE), la proteína de membrana asociada a la vesícula (VAMP) 8, la sintaxina (STX) 17, el lisosoma-proteínas de membrana asociadas (LAMP) 1/2 y RAB 7. La fusión de autofagosoma y lisosoma está regulada por varios miARN. Los estudios han establecido que la disfunción lisosomal ocurre y está involucrada en la patología de la obesidad. Además, se ha demostrado que la disfunción lisosomal induce la apoptosis y la senescencia de las CE.

miARN	Regulación ascendente/ descendente	Función	Objetivo
miR-374	Ascendente	Desregulación de la señalización del receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular	UVRAG
miR-630	Ascendente	Suprime la autofagia	UVRAG
miR-125	Ascendente	Senescencia EC y aterosclerosis	UVRAG
miR-351	Ascendente	Atenúa la supervivencia de EC	UVRAG
miR-23a	Ascendente	Promueve la formación de placa aterosclerótica	LAMP 1
miR-320a	Ascendente	Regula la aterogénesis	LAMP 1
miR-487-5p	Ascendente	Desconocido	LAMP 1
miR30c	Ascendente	CE inflamación	Rab7
miR-96	Ascendente	Deterioro de la CE	VAMP8
miR-124	Ascendente	apoptosis de las CE	STX17

Tabla 7: MiRNAs en la regulación de la fusión y degradación de la autofagia. (17)

Rol de los miRNAs en el estrés del retículo endoplásmico en el contexto de obesidad

El retículo endoplásmico (RE) es un organelo se vital importancia ya que desempeña la crucial función de la síntesis y el plegamiento de proteínas, además de control de las concentraciones de calcio celular. Si se detecta fallos en la síntesis de proteínas y el proceso de plegamiento, las proteínas se acumularán dentro del RE, lo que desencadena un mecanismo de defensa denominado respuesta de proteína desplegada (UPR). Este mecanismo detiene la síntesis de proteínas aumentano el contenido de chaperonas del RE en un intento por restablecer la función normal del RE. En las células de los mamíferos, la UPR se activa mediante tres procesos especializados: proteína cinasa R-like ER cinasa (PERK), enzima que requiere inositol (IRE) 1 y factor de transcripción activador (ATF) 6. En condiciones normales, 78 kDa-glucosa-proteína regulada/proteína de unión a inmunoglobulina (GRP78/BIP), una chaperona del ER, se une y produce inactividad de IRE1α, PERK y ATF-6. En condiciones estresantes del RE, como la acumulación de proteínas mal plegadas, GRP78/BIP se separa de IRE1α, PERK y ATF-6, activándolos y reetableciendo el mecanismo UPR que aliviará la carga de proteínas al detener la transcripción, ralentizar la traducción y apuntar a las proteínas mal plegadas para su degradación mediante la activación de vías inflamatorias y apoptóticas. El estrés del RE se ha relaciondo con la patogenia de varios trastornos relacionados con la obesidad, como la diabetes, la aterosclerosis y la disfunción endotelial. Estudios recientes han involucrado a los microARN con la vía UPR

GRP78/BIP, una importante chaperona del RE, fundamenta su acción en el

control de calidad de la proteína y se ha descrito como un regulador principal del estrés del RE debido a sus propiedades antiapoptóticas . La evidencia reciente ha indicado que GRP78/BIP es un regulador de la disfunción del endotelio vascular. Varios miARN, incluidos miR-30d, miR-181a y miR-199a, se dirigen directamente a GRP78/BIP (17) (23) (24) (25)(26)

miARN	Regulación ascendente/ descendente	Función	Objetivo
miR-30d	Ascendente	Desconocido	GRP78/BIP
miR-181a	Ascendente	Disfunción de EC inducida por estrés oxidativo	GRP78/BIP
mIR-199 a	Ascendente	Disfunción de EC	GRP78/BIP

Tabla 8: MiRNAs en la regulación del retículo endoplásmico (RE). (17)

Las adipocinas en la sepsis, distrés respiratorio agudo y enfermedad neurocrítica.

Adiponectina: Existen datos controversiales sobre el comportamiento metabólico de la ADPN en pacientes en estado crítico, algunos trabajos han informado sobre niveles disminuidos de ADPN al ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), de igual forma, se conoce sobre la regulación a la baja de los receptores de ADPN en la serie blanca durante la endotoxemia y correlación negativa entre esta proteína y la puntuación de la evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA).

Estos informes marcan la hipótesis de que la modulación de ADPN durante la enfermedad crítica podría mejorar las respuestas inflamatorias, mejorar la tolerancia a la glucosa y reducir la necesidad de vasopresores.

Pese a lo mencionado, existe controversia sobre el papel metabólico de la ADPN en pacientes críticos. Koch et al. informaron una relación inversa entre ADPN e índice de masa corporal (IMC), diabetes preexistente, hemoglobina glicosilada (HbA1c) y concentración de insulina en pacientes críticos. Descubrieron que la hipoadiponectinemia estaba estrechamente relacionada con la resistencia a la insulina en estos pacientes. Contrariamente, Hillenbard et al. informó correlación positiva entre ADPN y la demanda de insulina en pacientes sépticos. Walkey et al. relacionaron concentraciones más altas de ADPN con una tasa de mortalidad incrementada en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. En pacientes con lesión cerebral grave, un nivel más alto de ADPN en plasma se asoció con una mayor mortalidad hospitalaria, mayor mortalidad a los 6 meses y consecuencias indeseables, como una puntuación disminuida en la escala de Glasgow.

Se ha observado una correlación positiva entre la ADPN plasmática y el cortisol tanto en pacientes críticamente enfermos como en personas sanas. Por lo tanto, se podría plantear que en pacientes críticos, los niveles

incrementados de ADPN al ingreso podrían reflejar la gravedad de la enfermedad y el nivel de estrés inducido a los adipocitos, lo que llevaría a alterar la función del tejido adiposo causando un desequilibrio de las adipocinas.

Los hallazgos contradictorios expuestos, se podrían explicar por un comportamiento bifásico de la ADPN circulante en enfermedades críticas. Hay una disminución transitoria inicial en los niveles de ADPN, seguida de un aumento progresivo durante la última fase de la enfermedad. Este aumento puede interpretarse como un índice de recuperación. La ADPN tiene una función inhibitoria sobre citocinas proinflamatorias como el TNF-α, la interleucina (IL)-6 y la proteína C reactiva (PCR). Probablemente, la reducción de las concentraciones de ADPN en la fase temprana de la enfermedad crítica puede permitir respuestas proinflamatorias apropiadas en esta fase, mientras que el aumento de ADPN durante la fase tardía de la enfermedad podría mediar en sus respuestas antiinflamatorias para suprimir la activación excesiva del sistema inmunitario. Las concentraciones más bajas de ADPN en pacientes obesos podrían ser uno de los mecanismos probables relacionados con una mejor supervivencia de los mismos en estado crítico. (27)(28)

Leptina: Los resultados de estudios en animales que investigan el rol de la leptina en condiciones críticas son contradictorios. Jain et al. demostró que la LPN promueve el síndrome de dificultad respiratoria aguda en ratones de tipo salvaje en comparación con ratones resistentes a la LNA a través de la inhibición del receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas. La administración intratraqueal de Klebsiella pneumoniae o la sepsis inducida a ratones deficientes en leptina y deficientes en el receptor de leptina, produjo un aumento de la mortalidad. La deficiencia de leptina condujo a respuestas inmunitarias alteradas, incluida la eliminación de patógenos, alteración de la respuesta de los neutrófilos, la fagocitosis de los macrófagos alveolares y la síntesis de leucotrienos en los macrófagos, que se modificaron y superaron con la administración de leptina. Hiperleptinemia relativadebido a la obesidad o inducida por la administración intraperitoneal se asoció con mejores respuestas inmunitarias celulares, respuestas más bajas de citocinas proinflamatorias y una mejor supervivencia en ratones con sepsis inducida. Por el contrario, se ha informado que los ratones deficientes en el receptor de leptina eran menos susceptibles a la letalidad inducida por sepsis, y la administración de leptina aumentaba la disfunción endotelial, la expresión de mediadores inflamatorios, moléculas de adhesión y coagulación, la infiltración de macrófagos en los tejidos y la tasa de mortalidad.

Comportamiento de las adipocinas en el estrés agudo
La hiperglucemia y la resistencia a la insulina marcan un pronóstico adverso

en enfermedades críticas, a su vez, la resistencia a la insulina tiene una etiología multifactorial en el estrés metabólico. Los niveles elevados de hormonas contra reguladoras y los mediadores inflamatorios tienen el rol principal en la captación de glucosa periférica alterada y el aumento de la producción de glucosa. En este contexto, la LNA se asocia con la homeostasis de la glucosa en pacientes en estado crítico correlacionándose también con otros factores de riesgo cardiovascular que desencadena lipólisis de los adipocitos

Las concentraciones de LNA se incrementan en situaciones de estrés, esto implica que sus valores no dependen únicamente de la masa grasa sino que también podrían elevarse por la acción y aumento concomitante de endotoxinas, citocinas y glucocorticoides en la enfermedad crítica. Algunos estudios previos sobre el comportamiento de la LNA informaron niveles elevados al ingreso a la UCI o un aumento progresivo durante la estancia en la UCI; mientras que otros han mostrado concentraciones de LNA circulatoria de bajas a normales en pacientes críticamente enfermos, puede haber varias razones para esta controversia como un tiempo de muestreo, medición de leptina libre o unida, el IMC, el estado nutricional antes y durante la enfermedad, las diferentes poblaciones de pacientes que implica el género y la gravedad de la inflamación.

La correlación entre la concentración de leptina sérica y la supervivencia no está clara en la enfermedad crítica. Varios estudios informaron concentraciones de leptina más altas en los sobrevivientes, mientras que otros, demostraron que la sobrevivencia estaba mediada por concentraciones de leptina más bajos o inalterados. Además, algunos estudios concluyeron que el receptor de leptina soluble en sangre mas no la LNA, se asoció con un aumento de la mortalidad y de la puntuación APACHE-II. (17) (29)

Resistina: Hasta la fecha, no se ha logrado establecer una correlación significativa entre la RNA y el IMC en pacientes en UCI. Hallazgos han sugerido que la hiperresistinemia podría ser un contribuyente importante de la inflamación persistente en la sepsis grave y el shock séptico ya que la RNA actúa como una proteína de fase aguda en pacientes críticamente enfermos y sus concentraciones séricas son elevadas en comparación con sujetos sanos.
Las concentraciones séricas de RNA se correlacionaron directamente con los marcadores inflamatorios y también con las puntuaciones de gravedad de la enfermedad APACHE II y SOFA.

Se ha afirmado que los niveles elevados de RNA durante la sepsis se mantuvieron sin cambios con el tiempo. Sin embargo, otros estudios mostraron una reducción gradual de la RNA en la transición de las fases

aguda a crónica de la enfermedad. Existe la posibilidad que durante la fase aguda, la RNA y otras hormonas inflamatorias y citocinas pro inflamatorias generen resistencia a la insulina, lo que a su vez podría aumentar el consumo de glucosa por parte de las células inmunitarias. Posteriormente, durante la fase prolongada de la enfermedad, la disminución de la RNA podría asociarse con una mejora en la sensibilidad a la insulina. (29) (30)

Las adipocinas en la enfermedad cerebrovascular

Visfatina: Se han informado niveles elevados de visfatina en algunas enfermedades críticas, como pancreatitis aguda, lesión cerebral traumática, hemorragia intracerebral aguda, accidente cerebrovascular isquémico agudo e infarto de miocardio. Todo ello con concentraciones séricas de visfatina más altas al ingreso en comparación con sujetos sanos. Existen datos que mencionan a la concentración de visfatina en plasma como predictor tanto de la mortalidad hospitalaria como a los 6 meses, siendo la concentración de visfatina alta junto con biomarcadores inflamatorios como PCR y diferentes puntuaciones de gravedad, incluida la escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud (NIHSS), puntuación de la Federación Mundial de Cirujanos Neurológicos (WFNS), puntuación de Fisher, escala de Rankin modificada, escala de coma de Glasgow (GCS), puntuaciones APACHE-II y Ranson como predictores clínicos desfavorables a largo plazo y que se relacionan directamente con la gravedad de la enfermedad. Por lo tanto, la visfatina podría proponerse como un nuevo factor de pronóstico clínico de gravedad y un predictor de morbilidad en cuidados intensivos. Sin embargo, se debe considerar que actualmente no está bien determinado si la VFNA juega un papel patógeno o protector en los accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares.(11) (30)

Las adipocinas como sustancias antiinflamatorias y como predictores de gravedad y mortalidad.

Dimetilarginina asiimétrica (ADMA): Dentro de un estado catabólico, usual en el paciente crítico, las concentraciones séricas de ADMA están elevadas. La insuficiencia hepática y renal también podrían provocar un aumento de los niveles sanguíneos de ADMA al reducir la tasa de eliminación de este análogo de aminoácido y cambios en la actividad de la dimetil dimetilamino hidrolasa (DDAH), que es la enzima responsable de la degradación de ADMA. Además, la resistencia a la insulina, que es un trastorno común en los pacientes de la UCI, inhibe la función de DDAH. Estudios han demostrado que la concentración de ADMA no fue diferente en pacientes en estado crítico con un IMC > o <30 kg/m 2.

Diversos estudios han sugerido que los niveles plasmáticos altos de ADMA podrían ser un fuerte predictor independiente de mortalidad en la UCI. Esta asociación pronostica se observó tanto para el riesgo de

mortalidad a corto plazo como para la supervivencia a largo plazo [116]. A su vez ADMA se correlacionó positivamente con la insuficiencia hepática y renal, y también con escalas pronosticas de gravedad de la enfermedad, incluidas las puntuaciones APACHE II y SOFA(17).

Grelina: Estudios experimentales han informado que la administración de grelina en enfermedades críticas podría tener un rol protector ya que la GNA podría regular a la baja la expresión de citocinas proinflamatorias a través de diferentes vías, como la supresión del factor nuclear kappa B (NF-kB), antagonizando la LNA adipocina proinflamatoria, ihibiendo las respuestas simpáticas y activando las parasimpáticas. La grelina también podría regular al alza la expresión de citocina antiinflamatorias como IL-10 durante la sepsis, Se ha demostrado que la grelina podría atenuar la lesión pulmonar aguda, la carga bacteriana en el líquido peritoneal y estabilizar la función de barrera intestinal en la sepsis grave
Los mecanismos de liberación de grelina no se conocen bien en la actualidad. Múltiples factores, incluida la ingesta dietética y los niveles séricos de glucosa e insulina, pueden participar en la regulación de los niveles de grelina. Otras alteraciones metabólicas que ocurren en enfermedades críticas también pueden afectar la concentración sérica de grelina. Se han reportado también alteraciones graves en la hormona del crecimiento y el eje del factor de crecimiento similar a la insulina 1, que son los objetivos de la grelina, en pacientes de la UCI. (17) (16)

Conclusiones

- Los miARN representan un buen objetivo para una herramienta de terapia basada en el daño endotelial inducido por la obesidad. Sin embargo, su multitud de objetivos y su interacción con diferentes órganos y orgánulos subcelulares los hace muy inespecíficos y, por lo tanto, propensos a efectos no deseados, sin embargo, la consecución de este objetivo supondría un gran avance en la medicina actual.
- Los resultados más prometedores sobre el papel de los miARN en el tratamiento de la obesidad se derivan de estudios in vitro y animales y no nos permiten suponer que se obtendrán efectos similares en humanos.
- Las adipoquinas podrían ser valiosas nuevos marcadores de diagnóstico y dianas para el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas
- Estudios sobre leptina y adiponectina en pacientes críticos, no son concluyentes y no proporcionan evidencia definitiva sobre su papel y utilidad en la enfermedad crítica. Por el contrario, los niveles sanguíneos de resistina y visfatina son más altos en pacientes críticamente enfermos y se asocian consistentemente con inflamación severa y mayor riesgo de insuficiencia orgánica y mortalidad.
- Parece necesario comprender de mejor manera la regulación de las adipoquinas y su impacto clínico en los trastornos metabólicos y

fisiopatológicos del estrés, antes de introducirla como una nueva diana terapéutica en el manejo de pacientes críticos.

- Existe evidencia controversial que relacione a la obesidad con la enfermedad crítica, sin embargo, al ser la obesidad un estado inflamatorio permanente, podría exacerbar a la enfermedad crítica por su estado proinflamatorio característico, sobre todo en su etapa aguda.

Bibliografia

1. *Schetz M, De Jong A, Deane AM, Druml W, Hemelaar P, Pelosi P, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. Intensive Care Med [Internet]. 2019;45(6):757–69. Available from: https://doi.org/10.1007/s00134-019-05594-1*
2. *Laupland KB, Zingg W. More is not better: the complicated relationship between obesity, critical illness, and infection. Intensive Care Med [Internet]. 2021;47(4):467–9. Available from: https://doi.org/10.1007/s00134-021-06371-9*
3. *Anderson MR, Shashaty MGS. Impact of Obesity in Critical Illness. Chest [Internet]. 2021;160(6):2135–45. Available from: https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.08.001*
4. *Alipoor E, Mohammad Hosseinzadeh F, Hosseinzadeh-Attar MJ. Adipokines in critical illness: A review of the evidence and knowledge gaps. Biomed Pharmacother [Internet]. 2018;108(44):1739–50. Available from: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.165*
5. *Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: Mechanistic insights and clinical implications. Diabetologia. 2012;55(9):2319–26.*
6. *Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin Expression From Human Adipose Tissue. Diabetes. 2003;52(7):1779–85.*
7. *Garten A, Petzold S, Schuster S, Körner A, Kratzsch J, Kiess W, et al. Diabetes - Perspectives in Drug Therapy. Handb Exp Pharmacol [Internet]. 2011;203(203):147–64. Available from: http://www.springerlink.com/index/10.1007/978-3-642-17214-4%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21484571%5Cnhttp://link.springer.com/10.1007/978-3-642-17214-4*
8. *Koch A, Gressner OA, Sanson E, Tacke F, Trautwein C. Serum resistin levels in critically ill patients are associated with inflammation, organ dysfunction and metabolism and may predict survival of non-septic patients. Crit Care. 2009;13(3):1–9.*
9. *Sundén-Cullberg J, Nyström T, Lee ML, Mullins GE, Tokics L, Andersson J, et al. Pronounced elevation of resistin correlates with severity of disease in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2007;35(6):1536–42.*
10. *Koch A, Weiskirchen R, Krusch A, Bruensing J, Buendgens L, Herbers U, et al. Visfatin Serum Levels Predict Mortality in Critically Ill Patients. Dis Markers. 2018;2018.*
11. *Dahl TB, Holm S, Aukrust P, Halvorsen B. Visfatin/NAMPT: A multifaceted molecule with diverse roles in physiology and pathophysiology. Annu Rev Nutr. 2012;32:229–43.*
12. *Leiper J, Nandi M. The therapeutic potential of targeting endogenous inhibitors of nitric oxide synthesis. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2011;10(4):277–91. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/nrd3358*
13. *Brinkmann SJH, De Boer MC, Buijs N, Van Leeuwen PAM. Asymmetric dimethylarginine and critical illness. Curr Opin Clin Nutr*

Metab Care. 2014;17(1):90–7.
14. *Koch A, Weiskirchen R, Kunze J, Dückers H, Bruensing J, Buendgens L, et al. Elevated asymmetric dimethylarginine levels predict short- and long-term mortality risk in critically ill patients. J Crit Care [Internet]. 2013;28(6):947–53. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.05.016*
15. *Kojima M. The discovery of ghrelin - A personal memory. Regul Pept. 2008;145(1–3):2–6.*
16. *Hill NE, Murphy KG, Singer M. Ghrelin, appetite and critical illness. Curr Opin Crit Care. 2012;18(2):199–205.*
17. *Ait-Aissa K, Nguyen QM, Gabani M, Kassan A, Kumar S, Choi SK, et al. MicroRNAs and obesity-induced endothelial dysfunction: Key paradigms in molecular therapy. Cardiovasc Diabetol [Internet]. 2020;19(1):1–26. Available from: https://doi.org/10.1186/s12933-020-01107-3*
18. *Kurylowicz A. Micrornas in human adipose tissue physiology and dysfunction. Cells. 2021;10(12):1–28.*
19. *Lee MJ. Transforming growth factor beta superfamily regulation of adipose tissue biology in obesity. Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis [Internet]. 2018;1864(4):1160–71. Available from: https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.01.025*
20. *Oskowitz AZ, Lu J, Penfornis P, Ylostalo J, McBride J, Flemington EK, et al. Human multipotent stromal cells from bone marrow and microRNA: Regulation of differentiation and leukemia inhibitory factor expression. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(47):18372–7.*
21. *Bharath LP, Cho JM, Park SK, Ruan T, Li Y, Mueller R, et al. Endothelial Cell Autophagy Maintains Shear Stress-Induced Nitric Oxide Generation via Glycolysis-Dependent Purinergic Signaling to Endothelial Nitric Oxide Synthase. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017;37(9):1646–56.*
22. *Limón-Pacheco J, Gonsebatt ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen. 2009;674(1–2):137–47.*
23. *Ren SY, Xu X. Role of autophagy in metabolic syndrome-associated heart disease. Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis [Internet]. 2015;1852(2):225–31. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.04.029*
24. *Zhang Y, Huang B, Wang HY, Chang A, Zheng XFS. Emerging Role of MicroRNAs in mTOR Signaling. Cell Mol Life Sci. 2017;74(14):2613–25.*
25. *Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y. The role of atg proteins in autophagosome formation. Annu Rev Cell Dev Biol. 2011;27:107–32.*
26. *Su Z, Yang Z, Xu Y, Chen Y, Yu Q. MicroRNAs in apoptosis, autophagy and necroptosis. Oncotarget. 2015;6(11):8474–90.*

27. *Lin W, Tang Y, Zhao Y, Zhao J, Zhang L, Wei W, et al. MiR-144-3p Targets FoxO1 to Reduce Its Regulation of Adiponectin and Promote Adipogenesis. Front Genet. 2020;11(December):1–12.*
28. *Ishida M, Shimabukuro M, Yagi S, Nishimoto S, Kozuka C, Fukuda D, et al. MicroRNA-378 regulates adiponectin expression in adipose tissue: A new plausible mechanism. PLoS One. 2014;9(11):3–10.*
29. *Yousef AAA, Amr YM, Suliman GA. The diagnostic value of serum leptin monitoring and its correlation with tumor necrosis factor-α in critically ill patients: A prospective observational study. Crit Care. 2010;14(2).*
30. *Xiao H, Cheng M, Zhang LJ, Liu K. Visfatin expression and genetic polymorphism in patients with traumatic brain injury. Int J Clin Exp Med. 2015;8(6):9799–804.*

CAPÍTULO 5

La Obesidad "Circulo vicioso de Desregulación Metabólica - Inflamación"

Dr. Mario Patricio Montalvo Villagómez.
Egn Bio. Yanira Alejandra Montalvo Lalaleo
Egn Bio. Cristian André Montalvo Lalaleo

Resumen
La obesidad constituye un problema de salud púbica a nivel mundial. Se caracteriza por la acumulación excesiva de tejido adiposo el mismo que funciona como un disparador de desregulación metabólica, con la intervención de mediadores inflamatorios como la leptina/adiponectina dando lugar a un ambiente pro inflamatorio que evoluciona hacia la cronicidad generando un círculo vicioso de desregulación metabólica - inflamación.
En este capítulo se describen los mecanismos fisiopatológicos de la inflamación crónica asociada a la obesidad, los mediadores inflamatorios involucrados y finalmente trasladamos estos conceptos para explicar lo que sucede en el paciente críticamente enfermo obeso específicamente nos referiremos a las infecciones y al síndrome cardiometabólico relacionado con la enfermedad por coronavirus (CIRCS), para terminar con las perspectivas que a futuro se vislumbran producto del entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad como proceso inflamatorio crónico.
Palabras clave: obesidad, inflamación, adipocinas.

Abstract
Obesity is a public health problem worldwide. It is characterized by the excessive accumulation of adipose tissue, which functions as a trigger for metabolic deregulation, with the intervention of inflammatory mediators such as leptin/adiponectin, giving rise to a pro-inflammatory environment that evolves towards chronicity, generating a vicious circle of metabolic deregulation. - inflammation.
This chapter describes the pathophysiological mechanisms of chronic inflammation associated with obesity, the inflammatory mediators involved and finally we transfer these concepts to explain what happens in the obese critically ill patient, we will specifically refer to infections and cardiometabolic syndrome related to obesity. coronavirus disease

(CIRCS), to end with the perspectives that are glimpsed in the future as a result of the understanding of the pathophysiological mechanisms of obesity as a chronic inflammatory process.
Keywords: obesity, inflammation, adipokines.

Introducción

La obesidad es un problema de salud pública a nivel mundial que ha alcanzado grandes proporciones; se caracteriza por el aumento excesivo del tejido adiposo, lo que repercute de manera significativa en los diferentes aparatos y sistemas del ser humano. (1)

El tejido adiposo es un tejido conectivo especializado clasificado en tejido adiposo pardo y blanco (2-3). Actualmente el tejido adiposo blanco es considerado como un órgano que cumple importantes funciones neuro-endocrinas e inmunes que participan activamente en la homeostasis del organismo. Entre las principales funciones tenemos: 1) ser almacenamiento de ácidos grasos para proporcionar sustratos a otros tejidos durante el ayuno o periodos con alta demanda energética, 2) regulación del apetito, 3) resistencia a la insulina, 4) secreción de citoquinas, 5) protección mecánica, entre otras. (2,4)

El tejido adiposo blanco está compuesto por células especializadas en acumulación de lípidos denominadas adipocitos y se distribuye ampliamente a nivel subcutáneo, perivascular y visceral siendo este último el que desempeña un papel primordial en la desregulación metabólica durante la obesidad (2,4). Además de los adipocitos en su estroma también se encuentran células madres, células endoteliales, células del sistema inmune como macrófagos, neutrólfilos, linfocitos T reguladores, helper, eosinofilos, entre otros; encargados de producir mediadores inflamatorios tales como: MCP1, TNFa, IFNg, IL6, IL1ß que promueven la inflamación crónica de bajo grado (2,5-6). Los macrófagos y linfocitos T han generado un gran interés por su participación en el proceso inflamatorio crónico de bajo grado presente en la obesidad. (2,7)

Los desencadenantes precisos de la inflamación crónica de bajo grado asociada a la obesidad aún no han sido completamente entendidos, sin embargo se han propuesto varios mecanismos potenciales, entre los más importantes se ha mencionado: 1) antígenos intestinales, 2) varios componentes dietéticos o metabolitos, 3) señales asociado con muerte de los adipocitos, 4) hipoxia, 5) mecanotransducción como resultado de las interacciones entre la célula y la matriz extracelular, entre otros. (8)

La patogenia de la obesidad es muy compleja incluye diversos aspectos, como la genética, factores epigenéticos, factores psicológicos, sociales y culturales que hacen de la obesidad una enfermedad multifactorial

(2,9-10). Es bien sabido que la obesidad aumenta sustancialmente la riesgo de enfermedades metabólicas y crónicas como la diabetes tipo 2 mellitus (DM2), algunos tipos de cáncer, cardiovasculares y enfermedades musculoesqueléticas lo que determina el incremento de la mortalidad en este grupo de pacientes (2,11-12). Razón por la cual se hace indispensable el conocimiento de los procesos fisiopatológicos involucrados en esta enfermedad.

En este capítulo se describen los mecanismos fisiopatológicos de la inflamación crónica asociada a la obesidad, los mediadores inflamatorios involucrados y finalmente trasladamos estos conceptos para explicar lo que sucede en el paciente críticamente enfermo obeso específicamente nos referiremos a las infecciones y al síndrome cardiometabólico relacionado con la enfermedad por coronavirus (CIRCS), para terminar con las perspectivas que a futuro se vislumbran producto del entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad como proceso inflamatorio crónico.

Potenciales desencadenantes de la inflamación asociada a la obesidad

Se han sugerido varios mecanismos tales como: 1) antígenos intestinales, 2) varios componentes dietéticos o metabolitos, 3) señalización asociada con muerte de adipocitos, 3) hipoxia, 4) estrés mecánico sobre los adipocitos. (Figura 1).

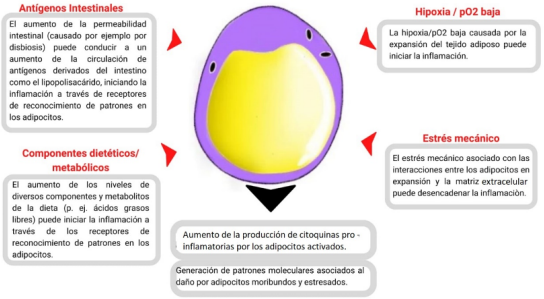


Figura 1. Potenciales desencadenantes de la inflamación asociada a la obesidad en los adipocitos
Modificado: Karczewski J, Sledzinska E, Baturo A, Jonczyk I, Maleszko A, Samborski P, Begier-Krasinska B, Dobrowolska A. (2018) Obesity and inflammation. Eur. Cytokine Netw; 29(3): 83-94 doi:10.1684/ecn.2018.0415

Antígenos intestinales

La obesidad se asocia con aumento de la permeabilidad del intestino, lo que provoca niveles circulantes más altos de varios antígenos intestinales, incluido el lipopolisacárido (LPS) de bacterias Gram-positivas. (8,13-14) Este LPS puede iniciar una cascada inflamatoria a través de la activación

de receptores de patrones de reconocimiento (PRR), como el Toll like receptor tipo 4 (TLR4) en adipocitos (8,15). Este aumento de la permeabilidad intestinal observado en la obesidad puede ser el resultado de alteraciones en la microbiota gastrointestinal, conocida como disbiosis. (8,16-17)

La información existente indica que la microbiota de las personas obesas es menos diversa y tiene una proporción diferencial de firmicutes a bacteroidetes y los resultados de varios estudios han demostrado que la disbiosis en la obesidad está asociada con la disminución del porcentaje de Akkermancia municiniphila, Roseburia y Faecalibacterium prauznitzii, que son bacterias productoras de butirato, además la disbiosis está asociada directamente con la resistencia a la insulina. (8,18-21)

Componentes dietéticos y metabolitos.
En la dieta así como en el obeso pueden estar incrementadas varias especies de lípidos que contribuyen activamente a la inflamación del tejido adiposo. En especial mencionamos al diacilglicerol (DAG) y las ceramidas, que se sospecha tienen potente capacidad de señalización (8,22-23). Estos ácidos grasos promueven la inflamación al unirse indirectamente a los Toll like receptor tipo 2 y 4, a través de la proteína adaptadora fetuin A (alfa-2-HS-glucoproteína) (8,24-25), activando el factor nuclear de cadena ligera kappa de células B activadas (NF-kB) y la vía de señalización de la Kinasa regulada extracelular (ERK) (8,18,26). La activación del NF-kB da lugar a incremento en la producción de varios mediadores inflamatorios, como la interleucina 6 (IL-6) y la proteína-1 quimioatrayente de monocitos y citocina A2 inducible (MCP1, también conocida como CCL2) por los adipocitos, provocando la infiltración de macrófagos proinflamatorios. La mayor expresión de TLR2 y TLR4 encontrada en el tejido adiposo de individuos obesos sugiere la participación de estos receptores en la señalización inflamatoria asociada a la obesidad. (8,27-28)

Se menciona también a la proteína de unión a ácidos grasos-4 (FABP4), un lípido chaperón expresado principalmente en adipocitos y células mieloides, la cual podría ser un sensor de ácidos grasos libres involucrados en señalización inflamatoria en la obesidad. (8,29)

Una sobreabundancia de lípidos y glucosa puede resultar en la activación de células T y diferenciación hacia el fenotipo pro inflamatorio directamente a través de la modulación de la actividad del sensor de nutrientes [8,30]. Es posible además que el permanente exceso nutricional de como resultado un estrés oxidativo intracelular, que a su vez aumenta la expresión de marcadores inflamatorios en el tejido adiposo. (8,31)

Muerte de adipocitos

La señalización asociada con la muerte de los adipocitos es otro potencial desencadenante de inflamación (8,32). Varias observaciones sugieren la existencia de algún umbral en el tamaño de los adipocitos y consecuentemente en su capacidad de almacenamiento de lípidos, más allá de los cuales desarrollan alteraciones intracelulares que afectan su funcionalidad y, en última instancia conducir a disfunción celular y muerte. (8,33-34)

Los adipocitos hipertróficos producen un nivel alto de adipocinas que estimulan la quimiotaxis con la finalidad de reclutar macrófagos [8,35]. A medida que el adipocito incrementa de tamaño el secretoma produce leptina, IL-6, IL-8, Csf-1, progranulina, quimerina, inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), angiotensinógeno, MCP-1, RBP4, entre otros (7-8). La leptina actúa directamente sobre los macrófagos estimulando su actividad fagocitica; la expresión de citocinas proinflamatorias TNF, IL-6, proteína C reactiva (PCR), además ejerce efecto sobre las células T, neutrófilos y células endoteliales. En contraste con la adiponectina que muestra propiedades antiinflamatorias y regula a la baja la expresión y liberación de una serie de mediadores proinflamatorios, parecería que la alta expresión de receptores de leptina (LEPR) se acompañan de baja expresión de receptores de adiponectina (ADIPOR1 y ADIPOR2) lo que se ha podido observar en linfocitos activados por adipocitos maduros. (8,36-37)

Este gran reclutamiento de macrófagos proinflamatorios es característico en individuos obesos, siendo típico observar a los macrófagos activados proliferar en forma de corona alrededor de grandes estructuras de adipocitos moribundos [8,38-39]. Un papel importante juegan los PRR, en particular el los receptores tipo NOD (NLR), pues estos pueden detectar el daño asociado patrones moleculares (DAMP), que se originan a partir de estrés oxidativo y de adipocitos moribundos (8,40). La señalización por los NLRs moviliza leucocitos, particularmente macrófagos y células T CD8+, para limitar el daño tisular (8,41). En los macrófagos la activación de Los NLR dan como resultado la activación del inflamasoma criopirina/NALP3 seguido por la producción de IL-1 e IL-18 vía la activación de la caspasa 1. (8,42)

Hipoxia del tejido adiposo

La hipoxia se presenta a medida que el tejido adiposo se expande debido a hipoperfusión relativa del tejido adiposo hipertrófico con el consecuente aumento del consumo de oxígeno (8,43). Se ha demostrado que la obesidad induce una reducción localizada de la presión de oxígeno, lo que lleva a una mayor expresión de leptina, IL-6, factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), transportador de glucosa 1 (GLUT1), y el

inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI1). (8,44-45)

El aumento de los niveles de factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1) ha sido observado en tejido adiposo de roedores obesos, mientras que por inmunotinción se ha revelado que las áreas de hipoxia son correlacionadas con regiones altamente infiltradas por macrófagos (8,46). La deleción genética del adipocito HIF1 previene la obesidad inducida, inflamación y resistencia a la insulina (8,43). El mecanismo preciso responsable de la iniciación y acción de hipoxia del tejido adiposo no se conoce; sin embargo, la evidencia sugiere la contribución de la vía de señalización de NF-kB. (8,47)

Estrés mecánico sobre los adipocitos

Los adipocitos interactúan con la matriz extracelular que los rodea, a través de vías que controlan la diferenciación y expansión en respuesta a la obesidad (8,48). Se sabe que la forma de la célula puede afectar la expresión génica en un mecanismo dependiendo del citoesqueleto de actina (8,49). Los adipocitos están incrustado en una densa red de proteínas que constituye la matriz extracelular, particularmente colágeno 1, que está altamente entrecruzado en el tejido adiposo. El aumento del almacenamiento de triglicéridos en los adipocitos en el entorno fijo de la matriz extracelular puede ejercer estrés mecánico sobre estas celdas. El mecanismo exacto como se ejerce este estrés mecánico en los adipocitos no se conoce, sin embargo, la participación de Ras miembro de la familia de genes homólogos (RhoA), asociado a Rho proteína quinasa (ROCK) y vías de señalización del NF-kB ha sido sugerido. Parece que la señalización de RhoA, junto con la forma celular, regula negativamente tanto la adipogénesis e hipertrofia de adipocitos, mientras que la densidad de la matriz extracelular afecta la inflamación a través de la señalización de NF-kB. (8,50)

Mediadores de la inflamación crónica de bajo grado en la obesidad

Los cambios que se producen en el tejido adiposo blanco producto de la obesidad son complejos. El aumento del almacenamiento de los lípidos da como resultado hipertrofia de los adipocitos, hipoxia y muerte celular. Esta disfunción del tejido adiposo promueve un microambiente donde los adipocitos comienzan a secretar citoquinas proinflamatorias, incluyendo TNF-α, IL-6, IL-8 y MCP-1.MCP-1 y otras quimiocinas producidas por los adipocitos (adipocinas). Las células inmunitarias promueven una mayor infiltración de monocitos circulantes, macrófagos y otras células inmunitarias innatas y adaptativas en el tejido adiposo [51-53]. Especial mención merecen las adipocinas que regulan diversos procesos, incluido el comportamiento alimentario y la inmunidad. Hasta la fecha más de 600 adipocinas han sido identificadas. (51,54) (Ver figuras 2 y 3).

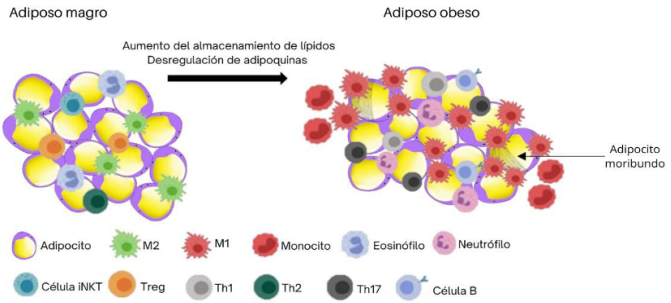


Figura 2. Cambios de las células del sistema inmune en respuesta a la obesidad en el tejido adiposo
Modificado: Taylor EB. (2021) The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. Clin Sci (Lond). Mar 26;135(6):731-752. doi: 10.1042/CS20200895. PMID: 33729498; PMCID: PMC7969664.

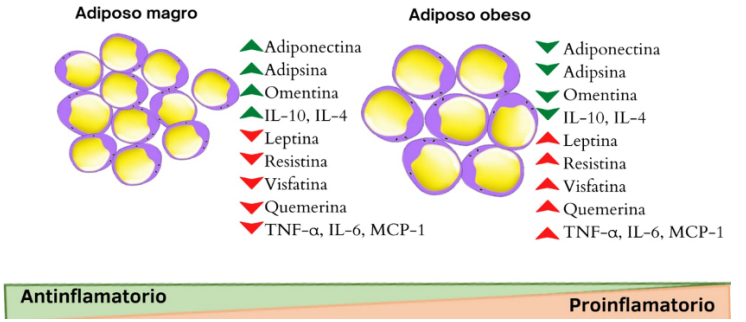


Figura 3. Principales adipocinas en los estados de obesidad
Modificado: Taylor EB. (2021) The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. Clin Sci (Lond). Mar 26;135(6):731-752. doi: 10.1042/CS20200895. PMID: 33729498; PMCID: PMC7969664.

A continuación se hará una descripción detallada de los principales mediadores inflamatorios asociados con la obesidad.

Leptina

Identificada en 1994 por el grupo de Jeffrey Friedman, es la adipocina mejor estudiada, es una proteína no glicosilada de 16kDa que es altamente producida por el tejido graso blanco subcutáneo (51,55–57). La estructura de la leptina consiste en un haz de cuatro hélices α que están estabilizadas por enlaces disulfuro de cisteína, en una estructura similar al factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) e IL-6. La señalización de leptina se lleva a cabo a través del receptor de leptina (LEPR), que es un único receptor de membrana que pertenece a la familia de receptores de citoquinas de clase I (51,58). Existen seis isoformas conocidas del receptor

de leptina: la forma con cola citoplasmática larga (ObRb) que contiene tres residuos de tirosina que son las responsables de la señalización, cuatro isoformas con colas citoplasmáticas cortas (ObRa, ObRc, ObRd, ObRe) y una forma soluble (ObRf). (51,59)

La leptina es secretada por los adipocitos y sus niveles son proporcionales a la masa de tejido graso. Es esencial para el control del apetito y regulación de la homeostasis energética, así como de varios ejes neuroendocrinos a través de receptores específicos en el hipotálamo y otros órganos (51,60). Desempeña un papel importante en el control de la inmunidad y el desarrollo de la inflamación del tejido adiposo mediante reclutamiento de neutrófilos y activación de células NK y macrófagos. (51,61)

Su acción está relacionada con la estimulación de las respuestas proliferativas de los linfocitos T en especial en la polarización de la proliferación de linfocitos T CD4+ vírgenes hacia Th1, determinando un marcado aumento en la producción de citocinas de tipo Th1. Promueve además la expresión de citocinas proinflamtorias por parte de macrófagos y monocitos, actúa directamente en los hepatocitos para promover la expresión de proteína C reactiva (PCR). Activa a los linfocitos B humanos para secretar TNF α, IL-6 e IL 10 a través de las vías de señalización de JAK2, STAT3, p38MAPK, ERK, promoviendo la función proinflamatoria de tipo Th17. (51,62). (Ver figura 4).

Si bien la obesidad se asocia con leptina circulante elevada en proporción al aumento de la masa grasa, los pacientes obesos son generalmente resistentes a efectos de la leptina. Múltiples mecanismos probablemente contribuyen al desarrollo de resistencia a la leptina en la obesidad, incluyendo regulación negativa de la señalización de ObRb en el hipotálamo. (51)

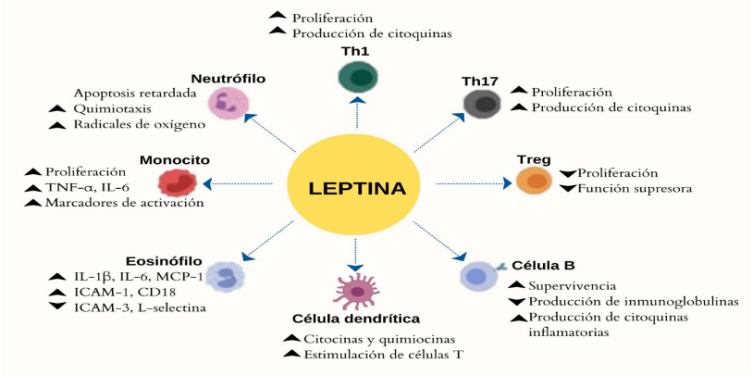


Figura 4. Efectos inmunomoduladores de la leptina
Modificado: Taylor EB. (2021) The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. Clin Sci (Lond). Mar 26;135(6):731-752. doi: 10.1042/CS20200895. PMID: 33729498; PMCID: PMC7969664.

Adiponectina

Fue identificada a mediados de la década de los 90, es una proteína de 30kDa secretada por el tejido adiposo (51). Su estructura es similar al componente del complemento C1q, se compone de una secuencia N terminar, una región variable rica en cisteína necesaria para la formación de multímeros, un dominio similar al colágeno y un dominio globular C-terminal. La adiponectina forma un trímero a través de interacciones hidrofóbicas entre los dominios globulares y formación de triple hélice por los dominios de colágeno, se oligomeriza a través de enlaces disulfuro entre cadenas en multímeros que constan de cuatro a seis trímeros (51,63-64). Se identificaron tres receptores de adiponectina (AdipoR1 y AdipoR2) (51,65) y, un tercer receptor no señalizador T-cadherina. (51,66) La adiponectina y sus diferentes formas se unen a sus receptores específicos: los trímeros se unen a AdipoR1, los hexámeros se unen a AdipoR2, y los hexámeros y multímeros de alto peso molecular se unen a la T-cadherina (51,65-66). Esta adipoquina es la más abundante en la circulación sus niveles se correlacionan inversamente con el índice de masa corporal, los niveles de triglicéridos y resistencia a la insulina. (51,67)

La adiponectina es un sensibilizador endógeno a la insulina de los órganos diana incluidos el músculo esquelético y el hígado, disminuye la resistencia a la insulina aumentando la oxidación de ácidos grasos y estimulando la utilización de glucosa a través de la activación de AMPK. (51,68-71)

Los efectos de la adiponectina dependen del tipo de receptor estimulado, sean estos AdipoR1, AdipoR2 o T-cadherina, los cuales se encuentran en la superficie de las células inmunitarias. En los monocitos/macrófagos la adiponectina suprime la producción de TNF-α e IL-6 e induce la producción de citoquinas anti inflamatorias IL-10 y antagonista del receptor de IL-1 (51,72-74). En las células dendríticas derivadas de la médula ósea tienen efecto pro-inflamatorio al inducir la maduración y activación de las células T vírgenes y su polarización hacia células Th1 y Th17 (51,75). Sin embargo existen estudios contradictorios donde la adiponectina podría tener efecto opuesto en las células dendríticas regulando a la alta la expresión de células T reguladoras lo cual estaría vinculado al tipo de dieta ya sea pobre en grasa o dieta normal. (51,76)
El efecto de la adiponectina sobre las células B es menos conocido, se plantea que inhibe la generación de estas células en la médula ósea probablemente por la síntesis de prostaglandina (51,77). Es posible que las diferentes formas de adiponectina circulantes tengan efectos diferenciales sobre las células inmunitarias produciendo efectos pro-inflamatorios o anti-inflamatorios concepto este que no ha sido completamente explorado (51,78). (Ver figura 5).

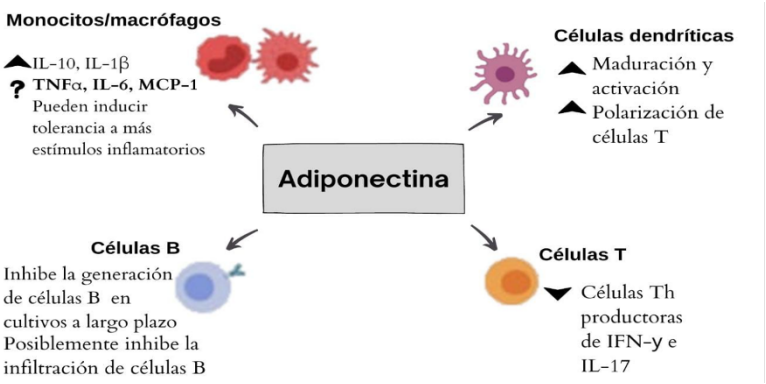


Figura 5. Efectos inmunoregulares de la adiponectina
Modificado: Taylor EB. (2021) The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. Clin Sci (Lond). Mar 26;135(6):731-752. doi: 10.1042/CS20200895. PMID: 33729498; PMCID: PMC7969664.

Resistina

Se descubrió por primera vez en ratones obesos y ha sido asociada con la resistencia a la insulina en pacientes obesos (51,79-80). Es una proteína rica en cisteína con un peso molecular de 2.5 kDa consta de un péptido de señalización, una región variable y una región constante C terminal. Las cisteínas forman enlaces disulfuro lo que permite la asociación en trímeros y hexámeros de alto peso molecular, en el ser humano básicamente se la puede encontrar en la circulación en forma de trímero (51,81). En el humano la resistina se expresa de manera importante en las PBMC, macrófagos y médula ósea, con escasa producción a nivel de los adipocitos (51,82-83). La Proteína 1 asociada a la adenilciclasa (CAP1) es el receptor específico de resistina en el humano (51,84), en tanto que Decorin y ROR1 son los receptores putativos de la resistina murina. (51,85-86) Si bien se ha podido observar que la resistina compite con los LPS para su unión a los TLR4 su unión directa a estos receptores no ha sido demostrada. (141)

Desempeña un rol importante en la supresión de la señalización mediada por insulina en los adipocitos mediante la activación del SOCS3 (51,87). Los estudios clínicos indican que los niveles circulantes de resistina tienen una débil correlación con la grasa corporal o el índice de masa corporal (51,88). La unión de la resistina a la CAP1 en monocitos y macrófagos humanos estimula la transcripción de citocinas inflamatorias IL-12, y TNFα de una forma dependiente de NFkB [51,89]. Las citoquinas proinflamatorias PCR, TNF-α, IL-1 β, IL6 pueden inducir la liberación de resistina por parte de las PBMC y monocitos. (51,90-91)

Aunque la mayoría de estudios indican que la resistina funciona como

proinflamatoria existen otros estudios que demuestran actividad contraria la cual podría ser ejercida mediante la disminución de captación de antígenos y la producción de citoquinas por parte de las células dendríticas humanas y monocitos que dan lugar a la expresión de linfocitos T reguladores. Se conoce muy poco sobre la actividad que podría ejercer la resistina sobre otras células inmunitarias tales como linfocitos B, células NK y los neutrófilos. (51,92)

Adipsina

Fue identificada en la década de 1980 por el grupo de Spiegelman, es una serin proteasa (51,93). Más tarde se determinó que la adipsina es en realidad el factor D del complemento, y que desempeña un rol importante en la vía alternativa de activación del complemento (51,94). Recordemos que el sistema del complemento es uno de los mecanismos principales por los cuales el cuerpo reconoce patógenos y antígenos extraños, desempeñando un papel importante en la regulación de la respuesta innata y adaptativa del sistema inmunológico (51,95). La adipsina se produce principalmente en el tejido adiposo al igual que otros componentes de la vía alternativa del complemento como C3a y Factor B estos últimos en menor proporción (51,96-98). El receptor de C3a, C3aR es expresado por adipocitos y macrófagos en el tejido adiposo, en estudios experimentales se pudo demostrar que este receptor se encuentra incrementado en ratones que recibieron una dieta rica en grasa, en tanto que en los ratones que carecen de C3aR están protegidos contra la disfunción metabólica inducida por la dieta rica en grasas (51,99). La adipsina también promueve diferenciación de adipocitos a través del eje C3a/C3aR, y se pudo observar que esta está disminuida en modelos de obesidad y diabetes. (51,100-101) Estudios experimentales en ratones adipsina negativos mostraron que estos ganan menos peso y tienen menos inflamación del tejido adiposo a pesar de la administración de dieta alta en grasas. Se pudo observar que estos ratones adipsina negativos desarrollan intolerancia a la glucosa después de 16 semanas de recibir una dieta alta en grasas pero sin cambios en la sensibilidad a la insulina. Adicionalmente se pudo demostrar que estos ratones tenían insulinopenia debido a defecto en la función de las células β pancreáticas. Para completar el análisis en modelos murinos de intolerancia a la glucosa que tienen niveles bajos de adipsina y que recibían adipsina recombinante a través de un vector adenoviral se comprobó que mejoraron la tolerancia y los niveles sanguíneos de glucosa en ayunas mediado por C3a (51,102). Estos estudios revelan el rol complicado que tiene la adipsina en la inflamación y homeostasis de la glucosa.

Quemerina

Conocida también como gen 2 inducido por tazaroteno (TIG2) o respondedor 2 del receptor de ácido retinoico (Rarres2), es una proteína

quimioatrayente secretada en el tejido adiposo por los adipocitos, se la puede encontrar también en niveles altos en la placenta, el hígado y los pulmones (51,103-104). La mayor parte se encuentra circulando en forma inactiva como proquemerina, que se puede escindir en el extremo C terminal mediante proteasas extracelulares que incluyen plasmina, elastasa y catepsina G para producir varias formas que difieren en sus características biológicas y afinidades del receptor. (51,105)

La quemerina puede unirse a varios receptores: tales como el receptor 1 de quimiocina-like acoplado a la proteína G (CMKLR1), el receptor 1 acoplado a la proteína G (GPR1) que tienen una secuencia altamente idéntica entre sí (51,103-106,107). También puede unirse al receptor de quimiocinas C-C tipo 2 (CCRL2) pero con una afinidad menor que los dos anteriores y no desencadena eventos de señalización (51,108). Se ha sugerido que la unión a CCRL2 puede servir para aumentar las concentraciones de quemerina localmente para que pueda unirse a células que expresen en su superficie CMKLR1. (51,109)

La quemerina juega un papel importante en la diferenciación de los adipocitos así como en la regulación de su función, controlando la expresión del transportador GLUT4, la síntesis de triglicéridos, la expresión de leptina y adiponectina. El primer análisis de quemerina en obesos indicó que los niveles de esta en sangre se correlacionan positivamente con el índice de masa corporal y los marcadores de obesidad (51,110-111). La administración aguda de quemerina intravenosa produce disminución del peso corporal, lo contrario ocurre con la infusión crónica. (51,112)
Varios subconjuntos de células inmunitarias expresan una o más formas del receptor de quemerina, siendo las células dendríticas las que sin excepción expresan CMKLR1 (51,113-114). La quemerina induce migración y reclutamiento de las células dendríticas derivadas de la sangre a través de la monocapa de endotelio vascular hacia el tejido adiposo blanco visceral y gracias a la interacción con su receptor CMKLR1 producen interferón I lo que lleva a la polarización proinflamatoria de macrófagos residentes en el tejido adiposo (51,115). Herova et al. (2015) determinó que solo los macrófagos M1 expresan CMKLR1 siendo nula la expresión en los macrófagos M2, lo que indica que el receptor está involucrado en reclutamiento de macrófagos M1 en los tejidos inflamados. (116)
El CCRL2 no señalizador de la quemerina también es expresado por los macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, células T, células NK en el humano y su participación es importante en la regulación del reclutamiento de células inmunitarias para regular una respuesta inflamatoria aguda (51,117-118). Además la quemerina también es un potente quimioatrayente para células células CD56low, CD16+, hacia los

sitios de inflamación. (51,119)

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)
Es una de las primeras citocinas que se descubrió que producía el tejido adiposo, Spiegelman determinó que las principales fuentes endógenas de esta citocina eran el bazo y el tejido graso blanco visceral (51,120). Es una proteína de 26kDa que se sintetiza como monómero transmembrana, que luego puede ser escondido por la enzima convertidora de TNF-α para producir la forma soluble de 17kDa, ambas formas existen como trímeros con actividad biológica (51). Los estudios han demostrado que el TNF-α se correlaciona con el índice de masa corporal. (51,121-122)
Tiene dos receptores de superficie distintos TNFR1 y TNFR2, que son similares en sus dominios de unión a ligandos extracelulares pero difieren en sus dominios intracelulares de señalización [51,123]. La mayoría de estudios indican que la mayor parte de la señalización en el tejido adiposo es dada por el receptor TNFR1 (51,124). Algunas de las vías de señalización que el FNT-α activaría en el tejido adiposo incluyen apoptosis, producción de ceramida, activación del MAPK y del NFkB (51,125-126)

El desencadenante que conduce a la producción de TNF-α en el tejido adiposo aun no es completamente conocido, sin embargo un posible mecanismo tiene que ver con el aumento de la muerte de los adipocitos lo cual sirve como señal quimioatrayente para monocitos los cuales infiltran el tejido graso y constituyen una fuente importante de producción de TNF-α. A esto se suma el exceso de ácidos grasos en la dieta, así como el aumento de la lipolisis como otro factor desencadenante del aumento en la producción de esta citocina. (51,125,127)
El TNF-α en el tejido adiposo también provoca cambios en la producción de otras adipocinas, incluidas la adiponectina, leptina, visfatina (51,128-129) y promueve la liberación de otras citoquinas proinflamatorias. No está claro si los niveles elevados de TNF-α en la sangre de los pacientes obesos esta en relación directa con el incremento de la producción de esta citoquina en el tejido adiposo, sin embargo es evidente el efecto sistémico que tiene el TNF-α sobre varias células del sistema inmune innato y adaptativo. Los aumentos agudos de esta citocina da como resultado activación de las células Th efectoras, lo cual es importante en la defensa contra patógenos, y el posterior efecto que tiene al regular la respuesta inmune con la producción de células T reguladoras. Por otro lado la exposición crónica al TNF-α en la obesidad puede provocar inmunosupresión y aumento en la incidencia de enfermedades autoinmunes. (51)

Inteleuquina 6 (IL-6)
Es una proteína glicosilada que consta de cuatro hélices α, para mediar su

efecto la IL-6 se une a la cadena alfa del receptor de IL-6 que luego se asocia con la glicoproteína de membrana gp130 para la transducción de señales (51,77,130). Esta citoquina es producida por adipocitos, macrófagos, musculo esquelético, células endoteliales y fibroblastos (51,131). Se estima que aproximadamente un tercio de la IL-6 circulantes se deriva del tejido adiposo (51,132,133). Los niveles elevados de IL-6 tienen fuerte correlación con el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura (51,134). Tiene efectos tanto proinflamatorios como antiinflamatorios, con un papel central en la defensa del huésped, la inflamación el metabolismo de los lípidos y la resistencia a la insulina. Sigue estando en debate sobre si la IL-6 es útil o dañina en el contexto de la resistencia a la insulina y la obesidad. (51)

Han y colaboradores en un estudio reciente demostró que la IL-6 producida por lo adipocitos promueve acumulación de ATM (macrófagos de tejido adiposo similares a M2), pero no afecta la tolerancia a la glucosa o la insulina. Además se pudo observar que la IL-6 producida por las células mieloides en el tejido adiposo inhibe la acumulación de ATM (macrófagos de tejido adiposo similares a M2), suprime la polarización en M1 y mejora la tolerancia a la glucosa. (135)

MCP-1 O CCL2 (Proteína 1 Quimoatrayente de Monocitos)
Es una proteína de 13 kDa que pertenece a la familia MCP que consta de al menos cuatro miembros (MCP 1, 2, 3, 4) que ejerce su acción uniéndose a su receptor CCR2 (51,136). Tiene una actividad quimiotáctica potente y es producida principalmente en los macrófagos y células endoteliales. La isoforma CCR2A es expresada por células mononucleares y células del músculo liso vascular, mientras que CCR2B se expresa en monocito y células NK. Los niveles circulantes de MCP-1 están elevados en los obesos (51,137). MCP-1 es importante en el reclutamiento y proliferación de macrófagos en el tejido adiposo de los obesos. (51,138-139)
Kanda y colaboradores (2006) demostraron que la resistencia a la insulina inducida por una dieta rica en grasas y la esteatosis hepática eran reducidas en ratones knockout para MCP-1, de lo que se desprende que este juega un papel importante en la resistencia a la insulina, sin embargo estos resultados no pudieron ser replicados en estudios posteriores. (51,140)

Interleuquina 10 (IL-10)
Es una citocina producida por una variedad de células del sistema inmune tales como células Th2, macrófagos, linfocitos B. Tienen números efectos sobre varios tipos de células pero su función principal es regular la respuesta inflamatoria. Estimula la liberación del receptor soluble de TNF-α y del antagonista del receptor de IL-1, que sirve para disminuir la actividad de las citocinas proinflamatorias, e inhibe además la acción de las células Th1 al reducir los niveles de IL-6, IFN-γ, y TNF-α. (51,141-142)

Los niveles elevados de IL-10 en la circulación son probablemente un intento por inhibir la continua producción de citocinas proinflamatorias en el tejido adiposo. Existen muchas discrepancias en cuanto a los niveles de IL-10 en los pacientes obesos, los estudios muestran resultados contradictorios mientras en unos se encuentran elevados en otros se encuentran bajos (51,143-146). Debido a que la IL-10 puede tener efectos proinflamatorios en ciertas condiciones, se necesitan más estudios para comprender el rol que esta citocina desempeña en el paciente obeso. (51)

Implicaciones clínicas y enfoque trasnacional

A lo largo de este capítulo hemos revisado la patogenia de la obesidad, mecanismos de inflamación y desregulación metabólica que crean un ambiente propicio pro inflamatorio crónico que en definitiva constituyen lo que he denominado circulo vicioso de desregulación metabólica – inflamación. Como entender mejor estos mecanismo sino llevándolo a la práctica clínica para el efecto describiremos que es lo que sucede en situaciones comunes en los pacientes críticos cómo son las infecciones, y el COVID 19.

Obesidad y su predisposición para las infecciones

La obesidad es asociada a un mayor riesgo de contraer infecciones y/o un empeoramiento del pronóstico en personas con infecciones en curso, si bien los mecanismos aún no han sido totalmente esclarecidos se ha propuesto algunas hipótesis:

1. La inflamación crónica de bajo grado observada en la obesidad determina un desequilibrio entre la producción de citocinas proinflamatorios como la leptina, y las citocinas anti inflamatorios como la adiponectina, y la IL-10. Esto llevaría a cambios en la funcionalidad del sistema inmunológico tanto innato como del adaptativo. Alteraciones estas muy marcadas en el caso del sistema inmune innato donde se observa aumento del número de neutrófilos, mastocitos, y una disminución del número de eósinofilos en el tejido adiposo, sumado a ello reducción de la actividad bactericida de los polimorfonucleares, disminución del número y actividad de las células NK, acumulación de macrófagos en el tejido adiposo y cambio del fenotipo anti inflamatorio (M2) a un fenotipo inflamatorio (M1) caracterizado por la producción de citoquinas como TNF-α, IL-6, IL-12 e IL-1β, que están involucradas en una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas y virales. En el caso del sistema inmune adaptativo las alteraciones se caracterizan por el agotamiento de los linfocitos T de memoria, de los linfocitos CD8, reducción del número y la funcionalidad de los linfocitos T CD4, aumento de los niveles de células T reguladores y disminución tanto en número como actividad de los linfocitos B lo cual puede predisponer a infecciones virales y fúngicas. (147-148)

2. El riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas en sujetos obesos podría responder a la presencia de otras comorbilidades relacionadas a la obesidad como la diabetes mellitus tipo 2 que se caracteriza por provocar inmunosupresión, alteraciones en la cicatrización de las heridas y creación de un entorno que promueve la supervivencia y proliferación de hongos en pliegues cutáneos, generando de esta manera un ambiente óptimo para infecciones. (147, 149-152)

3. Los obesos tiene mayor predisposición a desarrollar infecciones y complicaciones derivadas a las alteraciones de la anatomía y fisiología respiratoria tales como la restricción pulmonar producto de la acumulación de grasa lo que lleva a disminución de los volúmenes pulmonares discordancia ventilación perfusión, apnea obstructiva del sueño, alto riesgo de embolismo pulmonar, y procesos infeccioso virales. (147,153)

Está claro que la obesidad puede incrementar el riesgo a infecciones ya sean bacterianas, virales, fúngicas. Los mecanismos involucrados pueden ser múltiples; por lo tanto el enfoque integral en el manejo del paciente obeso es posible nos lleve a obtener mejores resultados con menor riesgo de complicaciones en estos pacientes.

El círculo vicioso del paciente obeso con covid- 19

La obesidad es una enfermedad caracterizada por cambios en el metabolismo sistémico como resistencia a la insulina, aumento de la glucosa en sangre, proporción alta de leptina/adiponectina y un persistente estado de inflamación crónica de bajo grado (154-155). La obesidad es clave en el síndrome cardiometabólico y es muy probable que las alteraciones de la función vascular, pulmonar, deterioro del sistema inmune y las interacciones virales-bacterianas desempeñen un rol importante en el paciente con COVID-19. (154,156)

Saver y colaboradores probaron que la dieta y el género promovió cambios en cuanto a la expresión de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) generando aumento en la expresión de esta enzima en tráquea y pulmones al comparar ratones obesos con ratones delgados, de igual forma pudo observar que los machos tenían mayor expresión de ACE2 al compararlos con las hembras (154-155). Esta regulación positiva de ACE2 puede predisponer a infección por SARS-CoV2. Por consiguiente el tejido graso de sujetos obesos se comporta como un medio durante la replicación intensa del SARS CoV2. El gran volumen de tejido adiposo sobre todo en el varón puede promover excreción viral acelerada y una respuesta inmunológica exagerada dando lugar a las complicaciones observadas en el COVID 19 severo. (154,157-158)

De esta forma se ha postulado introducir una nueva entidad denominada

síndrome cardiometabólico relacionado con la enfermedad por coronavirus (CIRCS). Esta será aplicable a todas las etapas del COVID 19 incluidas su prevención, procedimientos agudos desde su diagnóstico hasta su resolución que incluso puede ser a largo plazo superior a 3 meses. Los componentes del CIRCS agudo incluyen: adiposidad, enfermedades cardiovasculares, lesión renal aguda, síndrome respiratorio agudo severo, hipernatremia, encefalopatía, estado de hipercoagulabilidad, tromboembolismo, así como alteraciones inmunológicas y metabólicas (tormenta de citoquinas, inflamación, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia), por todo lo descrito el paciente obeso con COVID 19 tiene un riesgo incrementado de desenlaces graves y mortalidad donde la obesidad contribuye al círculo vicioso de inflamación exagerada que observamos en la infección por SARS CoV 2. Por lo tanto el manejo de estos pacientes debe ser mucho más agresivo. (154,159)

Perspectivas futuras

En el caso específico del CIRCS se han planteado algunas estrategias terapéuticas dirigidas a puntos diana de su fisiopatología. Zhang y colaboradores demostraron que los sujetos tratados con inhibidores de la ECA/ARB tuvieron 63% menos riesgo de muerte por COVID 19 que los sujetos no tratados (160). Las estatinas es otro grupo de fármacos que se han explorado en los pacientes obesos con COVID 19, recientemente se publicó un metanálisis donde concluye que las estatinas disminuyen significativamente el riesgo de curso grave de la COVID 19 en estos pacientes (HR 0.70, IC 95% 0.53-0.94) [161]. Actualmente se lleva a cabo un ensayo clínico aleatorizado denominado Ruxo-Sim 20 que evalúa al ruxolitinib (inhibidor del al cinasa JAK1 y JAK2) asociado a simvastatina que potencialmente podría disminuir la inflamación en los pacientes con COVID 19.

La fisiopatología de la obesidad reviste mucha complejidad y dado este aspecto encontrar puntos diana de relevancia terapéutica resulta complicado no obstante la inhibición de determinadas adipocinas podría convertirse en una estrategia potencial a futuro en el tratamiento de esta enfermedad, que deberán ser exploradas y estudiadas.

Conclusiones

La obesidad es un estado patológico en el que confluyen diversos factores: genéticos, epigenéticos, psicológicos, socioculturales que hacen que esta enfermedad sea multifactorial, a la luz de la evidencia el obeso tiene un riesgo aumentado de sufrir enfermedades metabólicas y crónicas como la diabetes mellitus tipo 2, algunos tipos de cáncer y enfermedades cardíacas, músculo esqueléticas asociándose a mortalidad prematura.

Otro punto que queda claro es que la desregulación metabólica dada por la expansión anormal de adipocitos juega un rol importante en la señalización que favorece un medio proinflamatorio donde la adipocinas comandadas por la leptina/adiponectina desencadenan disfunción metabólica que lleva a inflamación dando origen a un círculo vicioso crónico repetitivo de desregulación metabólica - inflamación.
La fisiopatología de la obesidad reviste mucha complejidad y dado este aspecto encontrar puntos diana de relevancia terapéutica resulta complicado no obstante la inhibición de determinadas adipocinas podría convertirse en una estrategia potencial a futuro en el tratamiento de esta enfermedad, que deberán ser exploradas y estudiadas.

Bibliografia

1. *Vanessa A. Guerreiro, Davide Carvalho, Paula Freitas. (2022) "Obesity, Adipose Tissue, and Inflammation Answered in Questions", Journal of Obesity, vol. Article ID 2252516, 11 pages, 2022. https://doi.org/10.1155/2022/2252516*
2. *Salas-Venegas V, Flores-Torres RP, Rodríguez-Cortés YM,Rodríguez-Retana D, Ramírez-Carreto RJ, Concepción-Carrillo LE, Pérez-Flores LJ, Alarcón-Aguilar A, López-Díazguerrero NE, Gómez- González B, Chavarría A and Konigsberg M (2022) The Obese Brain: Mechanisms of Systemic and Local Inflammation, and Interventions to Reverse the Cognitive Deficit. Front. Integr. Neurosci. 16:798995. doi: 10.3389/fnint.2022.798995*
3. *Saely, C. H., Geiger, K., and Drexel, H. (2012) Brown versus white adipose tissue:a mini-review. Gerontology 58, 15–23. doi: 10.1159/000321319*
4. *Morigny, P., Boucher, J., Arner, P., and Langin, D. (2021) Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics. Nat. Rev. Endocrinol. 17, 276–295. doi: 10.1038/s41574-021-00471-8*
5. *Ràfols, M. E. (2014) Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. Endocrinol. Nutr. (English Edition) 61, 100–112. doi: 10.1016/j.endonu.2013.03. 011*
6. *Guillemot-Legris, O., and Muccioli, G. G. (2017) Obesity-induced neuroinflammation: beyond the hypothalamus. Trends Neurosci. 40, 237–253. doi: 10.1016/j.tins.2017.02.005*
7. *Maurizi, G., Della Guardia, L., Maurizi, A., and Poloni, A. (2018) Adipocytes properties and crosstalk with immune system in obesity-related inflammation. J. Cell. Physiol. 233, 88–97. doi: 10.1002/jcp.25855*
8. *Karczewski J, Sledzinska E, Baturo A, Jonczyk I, Maleszko A, Samborski P, Begier-Krasinska B, Dobrowolska A. (2018) Obesity and inflammation. Eur. Cytokine Netw; 29(3): 83-94 doi:10.1684/ecn.2018.0415*
9. *Heindel, J. J., and Blumberg, B. (2019) Environmental obesogens: mechanisms and controversies. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 59, 89–106. doi: 10.1146/ annurev-pharmtox-010818-021304*
10. *Genario, R., Cipolla-Neto, J., Bueno, A. A., and Santos, H. O. (2020) Melatonin supplementation in the management of obesity and obesity-associated disorders: a review of physiological mechanisms and clinical applications. Pharmacol. Res. 163:105254. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105254*
11. *Castro, A. M., Macedo-De la Concha, L. E., and Pantoja-Meléndez, C. A. (2017) Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases. Revista Méd. Hospital Gen. México 80, 101–105. doi: 10.1016/j.hgmx. 2016.06.011*
12. *Blüher, M. (2019) Obesity: global epidemiology and pathogenesis.*

Nat. Rev. Endocrinol. 15, 288–298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8

13. *Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. (2008) Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. Diabetes; 57:1470-81.*
14. *Damms-Machado A, Louis S, Schnitzer A, et al. (2017) Gut permeability is related to body weight, fatty liver disease and insulin resistance in obese individuals undergoing weight reduction. Am J Clin Nutr; 105: 127-35.*
15. *Jayashree B, Bibin YS, Prabhu D, et al. (2014) Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. Mol Cell Biochem; 388: 203-10.*
16. *Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. (2017) Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes; 56: 1761-72.*
17. *de La Serre CB, Ellis CL, Lee J, Hartman AL, Rutledge JC, Raybould HE. (2010) Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol; 299: G440-8.*
18. *Saad MJ, Santos A, Prada PO. (2016) Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. Physiology (Bethesda); 31: 283-93.*
19. *Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. (2013) Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. Proc Natl Acad Sci U S A; 110: 9066-71.*
20. *Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, et al. (2011) Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. Am J Clin Nutr; 94: 58-65.*
21. *Pauli JR, Ropelle ER, Cintra DE, et al. (2008) Acute physical exercise reverses S-nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1 and protein kinase B/Akt in diet-induced obeseWistar rats. J Physiol; 586: 659-71.*
22. *Stern JH, Rutkowski J M, Scherer P E. (2016) Adiponectin, leptin and fatty acids in the maintenance of metabolic homeostasis through adipose tissue crosstalk. Cell Metab; 23: 770-84.*
23. *Erion DM, Shulman GI. (2010) Diacylglycerol-mediated insulin resistance. Nat Med; 16: 400-2.*
24. *Nguyen MT, Favelyukis S, Nguyen AK, et al. (2007) A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids viaToll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. J Biol Chem; 282: 35279-92.*
25. *Lee JY, Zhao L, Youn HS, et al. (2004) Saturated fatty acid activates but polyunsaturated fatty acid inhibits Toll-like receptor 2 dimerized with Toll-like receptor 6 or 1. J Biol Chem; 279: 16971-9.*
26. *Wang C, Ha X, Li W, et al. (2017) Correlation of TLR4 and KLF7 in inflammation induced by obesity. Inflammation; 40: 42-51.*

27. *Ghanim H, Mohanty P, Deopurkar R, et al. (2008) Acute modulation of toll-like receptors by insulin. Diabetes Care; 31: 1827-31.*
28. *Vitseva OI, Tanriverdi K, Tchkonia TT, et al. (2008) Inducible Toll-like receptor and NF-kappaB regulatory pathway expression in human adipose tissue. Obesity; 16: 932-7.*
29. *Makowski L, Brittingham KC, Reynolds JM, Suttles J, Hotamisligil GS. (2005) The fatty acid-binding protein, aP2, coordinates macrophage cholesterol trafficking and inflammatory activity. Macrophage expression of aP2 impacts peroxisome proliferator-activated receptor gamma and IkappaB kinase activities. J Biol Chem; 280: 12888-95.*
30. *Blagih J, Coulombe F, Vincent EE, et al. (2015) The energy sensor AMPK regulates T cell metabolic adaptation and effector responses in vivo. Immunity; 42: 41-54.*
31. *Hotamisligil GS. (2010). Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. Cell; 140: 900-17.*
32. *Fischer-Posovszky P, Wang QA, Asterholm IW, Rutkowski JM, Scherer PE. (2011) Targeted deletion of adipocytes by apoptosis leads to adipose tissue recruitment of alternatively activated M2 macrophages. Endocrinology; 152: 3074-81.*
33. *Ortega FJ, Moreno-Navarrete JM, Ribas V, et al. (2009) Subcutaneous fat shows higher thyroid hormone receptor-alpha1 gene expression than omental fat. Obesity; 17: 2134-41.*
34. *Cotillard A, Poitou C, Torcivia A, et al. (2014) Adipocyte size threshold matters: link with risk of type 2 diabetes and improved insulin resistance after gastric bypas. J Clin Endocrinol Metab; 99: E1466-70.*
35. *Guilherme A,Virbasius JV, Puri V, Czech MP. (2008) Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nat Rev Mol Cell Biol; 9: 367-77.*
36. *López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, et al. (2014) The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. Horm Mol Biol Clin Invest; 18: 37-45.*
37. *Poloni A, Maurizi G, Mattiucci D, et al. (2015) Biosafety evidence for human dedifferentiated adipocytes. J Cell Physiol; 230:1523-33.*
38. *Lumeng CN, Deyoung SM, Bodzin JL, Saltiel AR. (2007) Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. Diabetes; 56: 16-23.*
39. *Haase J, Weyer U, Immig K, et al. (2014) Local proliferation of macrophages in adipose tissue during obesity-induced inflammation. Diabetologia; 57: 562-71.*
40. *Jin C, Flavell RA. (2013) Innate sensors of pathogen and stress: linking inflammation to obesity. J Allergy Clin Immunol; 132: 287-94.*
41. *Lamkanfi M, Dixit VM. (2009) Inflammasomes: guardians of cytosolic sanctity. Immunol Rev; 227: 95-105.*
42. *Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. (2011) The NLRP3*

inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. Nat Med; 17: 179-88.

43. *Lee YS, Kim JW, Osborne O, et al. (2014) Increased adipocyte O2 consumption triggers HIF-1, causing inflammation and insulin resistance in obesity. Cell; 157: 1339-52.*
44. *Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. (2007) Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. Am J Physiol Endocrinol Metab; 293: E1118-28.*
45. *Trayhurn P, Wang B, Wood IS. (2008) Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? Br J Nutr; 100: 227-35.*
46. *Rausch ME, Weisberg S, Vardhana P, Tortoriello DV. (2008) Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. Int J Obes; 32: 451-63.*
47. *Rius J, Guma M, Schachtrup C, Akassoglou K, Zinkernagel AS, Nizet V, et al. (2008) NF-kappaB links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1alpha. Nature; 453: 807-11.*
48. *Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. (2011) Adipose tissue remodeling and obesity. J Clin Invest; 121: 2094-101.*
49. *Skinner BM, Johnson EE. (2017) Nuclear morphologies: their diversity and functional relevance. Chromosoma; 126: 195-212.*
50. *Li Q, Hata A, Kosugi C, Kataoka N, Funaki M. (2010). The density of extracellular matrix proteins regulates inflammation and insulin signaling in adipocytes. FEBS Lett; 584: 4145-50.*
51. *Taylor EB. (2021) The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. Clin Sci (Lond). Mar 26;135(6):731-752. doi: 10.1042/CS20200895. PMID: 33729498; PMCID: PMC7969664.*
52. *Nara, N., Nakayama, Y., Okamoto, S., Tamura, H., Kiyono, M., Muraoka, M. et al. (2007) Disruption of CXC motif chemokine ligand-14 in mice ameliorates obesity-induced insulin resistance. J. Biol. Chem. 282, 30794–30803, https://doi.org/10.1074/jbc.M700412200*
53. *Duffaut, C., Zakaroff-Girard, A., Bourlier, V., Decaunes, P., Maumus, M., Chiotasso, P. et al. (2009) Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an adipochemokine and T lymphocytes as lipogenic modulators. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 29, 1608–1614, https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.192583*
54. *Lehr, S., Hartwig, S. and Sell, H. (2012) Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. Proteomics Clin. Appl. 6, 91–101, https://doi.org/10.1002/prca.201100052*
55. *Senaris, R., Garcia-Caballero, T., Casabiell, X., Gallego, R., Castro, R., Considine, R.V. et al. (1997) Synthesis of leptin in human placenta.*

Endocrinology 138, 4501–4504, https://doi.org/10.1210/endo.138.10.5573

56. *Bado, A., Levasseur, S., Attoub, S., Kermorgant, S., Laigneau, J.P., Bortoluzzi, M.N. et al. (1998) The stomach is a source of leptin. Nature 394, 790–793, https://doi.org/10.1038/29547*
57. *Wang, J., Liu, R., Hawkins, M., Barzilai, N. and Rossetti, L. (1998) A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. Nature 393, 684–688, https://doi.org/10.1038/31474*
58. *Tartaglia, L.A., Dembski, M., Weng, X., Deng, N., Culpepper, J., Devos, R. et al. (1995) Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. Cell 83, 1263–1271, https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90151-5*
59. *Baumann, H., Morella, K.K., White, D.W., Dembski, M., Bailon, P.S., Kim, H. et al. (1996) The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93, 8374–8378, https://doi.org/10.1073/pnas.93.16.8374*
60. *Gorska E, Popko K, Stelmaszczyk-Emmel A, et al. (2010) Leptin receptors. Eur J Med Res 15 (Suppl 2): 50-54.*
61. *Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS (2005) Leptin in immunology. J Immunol 174: 3137-3142.*
62. *Cava L (2017) Leptin in inflammation and autoimmunity. Cytokine 98: 51-58.*
63. *Waki, H., Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Uchida, S., Kita, S. et al. (2003) Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. J. Biol. Chem. 278, 40352–40363, https://doi.org/10.1074/jbc.M300365200*
64. *Tsao, T.S., Tomas, E., Murrey, H.E., Hug, C., Lee, D.H., Ruderman, N.B. et al. (2003) Role of disulfide bonds in Acrp30/adiponectin structure and signaling specificity. Different oligomers activate different signal transduction pathways. J. Biol. Chem. 278, 50810–50817, https://doi.org/10.1074/jbc.M309469200*
65. *Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Tsuchida, A., Yokomizo, T., Kita, S. et al. (2003) Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature 423, 762–769, https://doi.org/10.1038/nature01705*
66. *Hug, C., Wang, J., Ahmad, N.S., Bogan, J.S., Tsao, T.S. and Lodish, H.F. (2004) T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 101, 10308–10313, https://doi.org/10.1073/pnas.0403382101*
67. *Kadowaki, T., Yamauchi, T., Kubota, N., Hara, K., Ueki, K. and Tobe, K. (2006) Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. J. Clin. Invest. 116, 1784–1792, https://doi.org/10.1172/JCI29126*
68. *Berg, A.H., Combs, T.P., Du, X., Brownlee, M. and Scherer, P.E. (2001)*

The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. Nat. Med. 7, 947–953, https://doi.org/10.1038/90992

69. *Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K. et al. (2001) The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat. Med. 7, 941–946, https://doi.org/10.1038/90984*
70. *Fruebis, J., Tsao, T.S., Javorschi, S., Ebbets-Reed, D., Erickson, M.R., Yen, F.T. et al. (2001) Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98, 2005–2010, https://doi.org/10.1073/pnas.98.4.2005*
71. *Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S. et al. (2002) Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nat. Med. 8, 1288–1295, https://doi.org/10.1038/nm788*
72. *Yokota, T., Oritani, K., Takahashi, I., Ishikawa, J., Matsuyama, A., Ouchi, N. et al. (2000) Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. Blood 96, 1723–1732, https://doi.org/10.1182/blood.V96.5.1723*
73. *Wulster-Radcliffe, M.C., Ajuwon, K.M., Wang, J., Christian, J.A. and Spurlock, M.E. (2004) Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. Biochem. Biophys. Res. Commun. 316, 924–929, https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.02.130*
74. *Wolf, A.M., Wolf, D., Rumpold, H., Enrich, B. and Tilg, H. (2004) Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 323, 630–635, https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.08.145*
75. *Jung, M.Y., Kim, H.S., Hong, H.J., Youn, B.S. and Kim, T.S. (2012) Adiponectin induces dendritic cell activation via PLCgamma/JNK/NF-kappaB pathways, leading to Th1 and Th17 polarization. J. Immunol. 188, 2592–2601, https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102588*
76. *Surendar, J., Frohberger, S.J., Karunakaran, I., Schmitt, V., Stamminger, W., Neumann, A.L. et al. (2019) Adiponectin limits IFN-gamma and IL-17 producing CD4 T cells in obesity by restraining cell intrinsic glycolysis. Front. Immunol. 10, 2555, https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02555*
77. *Yokota, T., Meka, C.S., Kouro, T., Medina, K.L., Igarashi, H., Takahashi, M. et al. (2003) Adiponectin, a fat cell product, influences the earliest lymphocyte precursors in bone marrow cultures by activation of the cyclooxygenase-prostaglandin pathway in stromal cells. J. Immunol. 171, 5091–5099, https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.10.5091*
78. *Song, H., Chan, J. and Rovin, B.H. (2009) Induction of chemokine expression by adiponectin in vitro is isoform dependent. Transl. Res.*

154, 18–26, https://doi.org/10.1016/j.trsl.2009.04.003

79. *Steppan, C.M., Bailey, S.T., Bhat, S., Brown, E.J., Banerjee, R.R., Wright, C.M. et al. (2001) The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 409, 307–312, https://doi.org/10.1038/35053000*
80. *Li, F.P., He, J., Li, Z.Z., Luo, Z.F., Yan, L. and Li, Y. (2009) Effects of resistin expression on glucose metabolism and hepatic insulin resistance. Endocrine 35, 243–251, https://doi.org/10.1007/s12020-009-9148-4*
81. *Gerber, M., Boettner, A., Seidel, B., Lammert, A., Bar, J., Schuster, E. et al. (2005) Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. J. Clin. Endocrinol. Metab. 90, 4503–4509, https://doi.org/10.1210/jc.2005-0437*
82. *Patel, L., Buckels, A.C., Kinghorn, I.J., Murdock, P.R., Holbrook, J.D., Plumpton, C. et al. (2003) Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. Biochem. Biophys. Res. Commun. 300, 472–476, https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)02841-3*
83. *Codoner-Franch, P. and Alonso-Iglesias, E. (2015) Resistin: insulin resistance to malignancy. Clin. Chim. Acta 438, 46–54, https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.07.043*
84. *Lee, S., Lee, H.C., Kwon, Y.W., Lee, S.E., Cho, Y., Kim, J. et al. (2014) Adenylyl cyclase-associated protein 1 is a receptor for human resistin and mediates inflammatory actions of human monocytes. Cell Metab. 19, 484–497, https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.01.013*
85. *Daquinag, A.C., Zhang, Y., Amaya-Manzanares, F., Simmons, P.J. and Kolonin, M.G. (2011) An isoform of decorin is a resistin receptor on the Surface of adipose progenitor cells. Cell Stem Cell 9, 74–86, https://doi.org/10.1016/j.stem.2011.05.017*
86. *Sanchez-Solana, B., Laborda, J. and Baladron, V. (2012) Mouse resistin modulates adipogenesis and glucose uptake in 3T3-L1 preadipocytes through the ROR1 receptor. Mol. Endocrinol. 26, 110–127, https://doi.org/10.1210/me.2011-1027*
87. *Steppan, C.M., Wang, J., Whiteman, E.L., Birnbaum, M.J. and Lazar, M.A. (2005) Activation of SOCS-3 by resistin. Mol. Cell. Biol. 25, 1569–1575, https://doi.org/10.1128/MCB.25.4.1569-1575.2005*
88. *Utzschneider, K.M., Carr, D.B., Tong, J., Wallace, T.M., Hull, R.L., Zraika, S. et al. (2005) Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans. Diabetologia 48, 2330–2333, https://doi.org/10.1007/s00125-005-1932-y*
89. *Silswal, N., Singh, A.K., Aruna, B., Mukhopadhyay, S., Ghosh, S. and Ehtesham, N.Z. (2005) Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. Biochem. Biophys. Res. Commun. 334, 1092–1101, https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.06.202*

90. *Kaser, S., Kaser, A., Sandhofer, A., Ebenbichler, C.F., Tilg, H. and Patsch, J.R. (2003) Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. Biochem. Biophys. Res. Commun. 309, 286–290, https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.07.003*
91. *Filkova, M., Haluzik, M., Gay, S. and Senolt, L. (2009) The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. Clin. Immunol. 133, 157–170, https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.07.013*
92. *Son, Y.M., Ahn, S.M., Kim, G.R., Moon, Y.S., Kim, S.H., Park, Y.M. et al. (2010) Resistin enhances the expansion of regulatory T cells through modulation of dendritic cells. BMC Immunol. 11, 33, https://doi.org/10.1186/1471-2172-11-33*
93. *Cook, K.S., Min, H.Y., Johnson, D., Chaplinsky, R.J., Flier, J.S., Hunt, C.R. et al. (1987) Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. Science 237, 402–405, https://doi.org/10.1126/science.3299705*
94. *Rosen, B.S., Cook, K.S., Yaglom, J., Groves, D.L., Volanakis, J.E., Damm, D. et al. (1989) Adipsin and complement factor D activity: an immune-related defect in obesity. Science 244, 1483–1487, https://doi.org/10.1126/science.2734615*
95. *Ricklin, D., Hajishengallis, G., Yang, K. and Lambris, J.D. (2010) Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. Nat. Immunol. 11, 785–797, https://doi.org/10.1038/ni.1923*
96. *Qin, X. and Gao, B. (2006) The complement system in liver diseases. Cell Mol. Immunol. 3, 333–340*
97. *Choy, L.N., Rosen, B.S. and Spiegelman, B.M. (1992) Adipsin and an endogenous pathway of complement from adipose cells. J. Biol. Chem. 267, 12736–12741, https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)42338-1*
98. *Shim, K., Begum, R., Yang, C. and Wang, H. (2020) Complement activation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. World J. Diabetes 11, 1–12, https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i1.1*
99. *Mamane, Y., Chung Chan, C., Lavallee, G., Morin, N., Xu, L.J., Huang, J. et al. (2009) The C3a anaphylatoxin receptor is a key mediator of insulin resistance and functions by modulating adipose tissue macrophage infiltration and activation. Diabetes 58, 2006–2017, https://doi.org/10.2337/db09-0323*
100. *Song, N.J., Kim, S., Jang, B.H., Chang, S.H., Yun, U.J., Park, K.M. et al. (2016) Small molecule-induced complement factor D (Adipsin) promotes lipid accumulation and adipocyte differentiation. PLoS ONE 11, e0162228, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162228*
101. *Flier, J.S., Cook, K.S., Usher, P. and Spiegelman, B.M. (1987) Severely impaired adipsin expression in genetic and acquired obesity. Science 237, 405–408, https://doi.org/10.1126/science.3299706*
102. *Lo, J.C., Ljubicic, S., Leibiger, B., Kern, M., Leibiger, I.B., Moede, T. et al. (2014) Adipsin is an adipokine that improves beta cell function in*

diabetes. Cell 158, 41–53, https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.06.005

103.Goralski, K.B., McCarthy, T.C., Hanniman, E.A., Zabel, B.A., Butcher, E.C., Parlee, S.D. et al. (2007) Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. J. Biol. Chem. 282, 28175–28188, https://doi.org/10.1074/jbc.M700793200

104.Bozaoglu, K., Bolton, K., McMillan, J., Zimmet, P., Jowett, J., Collier, G. et al. (2007) Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. Endocrinology 148, 4687–4694, https://doi.org/10.1210/en.2007-0175

105.Mattern, A., Zellmann, T. and Beck-Sickinger, A.G. (2014) Processing, signaling, and physiological function of chemerin. IUBMB Life 66, 19–26, https://doi.org/10.1002/iub.1242

106.Bozaoglu, K., Bolton, K., McMillan, J., Zimmet, P., Jowett, J., Collier, G. et al. (2007) Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. Endocrinology 148, 4687–4694, https://doi.org/10.1210/en.2007-0175

107.Rourke, J.L., Muruganandan, S., Dranse, H.J., McMullen, N.M. and Sinal, C.J. (2014) Gpr1 is an active chemerin receptor influencing glucose homeostasis in obese mice. J. Endocrinol. 222, 201–215, https://doi.org/10.1530/JOE-14-0069

108.De Henau, O., Degroot, G.N., Imbault, V., Robert, V., De Poorter, C., McHeik, S. et al. (2016) Signaling properties of chemerin receptors CMKLR1, GPR1 and CCRL2. PLoS ONE 11, e0164179, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164179

109.Zabel, B.A., Nakae, S., Zuniga, L., Kim, J.Y., Ohyama, T., Alt, C. et al. (2008) Mast cell-expressed orphan receptor CCRL2 binds chemerin and is required for optimal induction of IgE-mediated passive cutaneous anaphylaxis. J. Exp. Med. 205, 2207–2220, https://doi.org/10.1084/jem.20080300

110.Bozaoglu, K., Segal, D., Shields, K.A., Cummings, N., Curran, J.E., Comuzzie, A.G. et al. (2009) Chemerin is associated with metabolic síndrome phenotypes in a Mexican-American population. J. Clin. Endocrinol. Metab. 94, 3085–3088, https://doi.org/10.1210/jc.2008-1833

111.Chakaroun, R., Raschpichler, M., Kloting, N., Oberbach, A., Flehmig, G., Kern, M. et al. (2012) Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. Metabolism 61, 706–714, https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.10.008

112.Helfer, G., Ross, A.W., Thomson, L.M., Mayer, C.D., Stoney, P.N., McCaffery, P.J. et al. (2016) A neuroendocrine role for chemerin in hypothalamic remodelling and photoperiodic control of energy balance. Sci. Rep. 6, 26830, https://doi.org/10.1038/srep26830

113.Vermi, W., Riboldi, E., Wittamer, V., Gentili, F., Luini, W., Marrelli, S. et al. (2005) Role of ChemR23 in directing the migration of myeloid

and plasmacytoid dendritic cells to lymphoid organs and inflamed skin. J. Exp. Med. 201, 509–515, https://doi.org/10.1084/jem.20041310

114.Li, S., Wang, X., Li, Y., Kost, Jr, C.K. and Martin, D.S. (2013) Bortezomib, a proteasome inhibitor, attenuates angiotensin II-induced hypertension and aortic remodeling in rats. PLoS ONE 8, e78564, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078564

115.Ghosh, A.R., Bhattacharya, R., Bhattacharya, S., Nargis, T., Rahaman, O., Duttagupta, P. et al. (2016) Adipose recruitment and activation of plasmacytoid dendritic cells fuel metaflammation. Diabetes 65, 3440–3452, https://doi.org/10.2337/db16-0331

116.Herova, M., Schmid, M., Gemperle, C. and Hersberger, M. (2015) ChemR23, the receptor for chemerin and resolvin E1, is expressed and functional on M1 but not on M2 macrophages. J. Immunol. 194, 2330–2337, https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402166

117.Bondue, B., Wittamer, V. and Parmentier, M. (2011) Chemerin and its receptors in leukocyte trafficking, inflammation and metabolism. Cytokine Growth Factor Rev. 22, 331–338, https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2011.11.004

118.Regan-Komito, D., Valaris, S., Kapellos, T.S., Recio, C., Taylor, L., Greaves, D.R. et al. (2017) Absence of the non-signalling chemerin receptor CCRL2 exacerbates acute inflammatory responses in vivo. Front. Immunol. 8, 1621, https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01621

119.Parolini, S., Santoro, A., Marcenaro, E., Luini, W., Massardi, L., Facchetti, F. et al. (2007) The role of chemerin in the colocalization of NK and dendritic cell subsets into inflamed tissues. Blood 109, 3625–3632, https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-038844

120.Hotamisligil, G.S., Shargill, N.S. and Spiegelman, B.M. (1993) Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science 259, 87–91, https://doi.org/10.1126/science.7678183

121.Olszanecka-Glinianowicz, M., Zahorska-Markiewicz, B., Janowska, J. and Zurakowski, A. (2004) Serum concentrations of nitric oxide, tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF soluble receptors in women with overweight and obesity. Metabolism 53, 1268–1273. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2004.07.001

122.Zahorska-Markiewicz, B., Janowska, J., Olszanecka-Glinianowicz, M. and Zurakowski, A. (2000) Serum concentrations of TNF-alpha and soluble TNF-alpha receptors in obesity. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 24, 1392–1395, https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801398

123.MacEwan, D.J. (2002) TNF receptor subtype signalling: differences and cellular consequences. Cell. Signal. 14, 477–492, https://doi.org/10.1016/S0898-6568(01)00262-5

124.Uysal, K.T., Wiesbrock, S.M. and Hotamisligil, G.S. (1998) Functional analysis of tumor necrosis factor (TNF) receptors in TNF-alpha-

mediated insulin resistance in genetic obesity. Endocrinology 139, 4832–4838, https://doi.org/10.1210/endo.139.12.6337

125.Cawthorn, W.P. and Sethi, J.K. (2008) TNF-alpha and adipocyte biology. FEBS Lett. 582, 117–131, https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.11.051

126.Sethi, J.K. and Hotamisligil, G.S. (1999) The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. Semin. Cell Dev. Biol. 10, 19–29, https://doi.org/10.1006/scdb.1998.0273

127.Kelley, D.S. (2001) Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids. Nutrition 17, 669–673, https://doi.org/10.1016/S0899-9007(01)00576-7

128.Ruan, H., Hacohen, N., Golub, T.R., Van Parijs, L. and Lodish, H.F. (2002) Tumor necrosis factor-alpha suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: nuclear factor-kappaB activation by TNF-alpha is obligatory. Diabetes 51, 1319–1336, https://doi.org/10.2337/diabetes.51.5.1319

129.Hector, J., Schwarzloh, B., Goehring, J., Strate, T.G., Hess, U.F., Deuretzbacher, G. et al. (2007) TNF-alpha alters visfatin and adiponectin levels in human fat. Horm. Metab. Res. 39, 250–255, https://doi.org/10.1055/s-2007-973075

130.Fantuzzi, G. (2013) Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases. Cytokine 64, 1–10, https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.06.317

131.Danturti, S., Keslar, K.S., Steinhoff, L.R., Fan, R., Dvorina, N., Valujskikh, A. et al. (2017) CD4+ T lymphocytes produce adiponectin in response to transplants. JCI Insight 2, https://doi.org/10.1172/jci.insight.89641

132.Weisberg, S.P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R.L. and Ferrante, Jr, A.W. (2003) Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J. Clin. Invest. 112, 1796–1808, https://doi.org/10.1172/JCI200319246

133.Makki, K., Froguel, P. and Wolowczuk, I. (2013) Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. ISRN Inflamm. 2013, 139239, https://doi.org/10.1155/2013/139239

134.Pou, K.M., Massaro, J.M., Hoffmann, U., Vasan, R.S., Maurovich-Horvat, P., Larson, M.G. et al. (2007) Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. Circulation 116, 1234–1241, https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.710509

135.Han, M.S., White, A., Perry, R.J., Camporez, J.P., Hidalgo, J., Shulman, G.I. et al. (2020) Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 117, 2751–2760, https://

doi.org/10.1073/pnas.1920004117

136.Deshmane, S.L., Kremlev, S., Amini, S. and Sawaya, B.E. (2009) Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. J. Interferon Cytokine Res. 29, 313–326, https://doi.org/10.1089/jir.2008.0027

137.Kim, C.S., Park, H.S., Kawada, T., Kim, J.H., Lim, D., Hubbard, N.E. et al. (2006) Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. Int. J. Obes. (Lond.) 30, 1347–1355, https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803259

138.Amano, S.U., Cohen, J.L., Vangala, P., Tencerova, M., Nicoloro, S.M., Yawe, J.C. et al. (2014) Local proliferation of macrophages contributes to obesity-associated adipose tissue inflammation. Cell Metab. 19, 162–171, https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.11.017

139.Bremer, A.A., Devaraj, S., Afify, A. and Jialal, I. (2011) Adipose tissue dysregulation in patients with metabolic syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 96, E1782–E1788, https://doi.org/10.1210/jc.2011-1577

140.Kanda, H., Tateya, S., Tamori, Y., Kotani, K., Hiasa, K., Kitazawa, R. et al. (2006) MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. J. Clin. Invest. 116, 1494–1505, https://doi.org/10.1172/JCI26498

141.Joyce, D.A., Gibbons, D.P., Green, P., Steer, J.H., Feldmann, M. and Brennan, F.M. (1994) Two inhibitors of pro-inflammatory cytokine release, interleukin-10 and interleukin-4, have contrasting effects on release of soluble p75 tumor necrosis factor receptor by cultured monocytes. Eur. J. Immunol. 24, 2699–2705, https://doi.org/10.1002/eji.1830241119

142.MacKenzie, K.F., Pattison, M.J. and Arthur, J.S. (2014) Transcriptional regulation of IL-10 and its cell-specific role in vivo. Crit. Rev. Immunol. 34, 315–345, https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2014010694

143.Pennline, K.J., Roque-Gaffney, E. and Monahan, M. (1994) Recombinant human IL-10 prevents the onset of diabetes in the nonobese diabetic mouse. Clin. Immunol. Immunopathol. 71, 169–175, https://doi.org/10.1006/clin.1994.1068

144.Manigrasso, M.R., Ferroni, P., Santilli, F., Taraborelli, T., Guagnano, M.T., Michetti, N. et al. (2005) Association between circulating adiponectin and interleukin-10 levels in android obesity: effects of weight loss. J. Clin. Endocrinol. Metab. 90, 5876–5879, https://doi.org/10.1210/jc.2005-0281

145.Esposito, K., Pontillo, A., Giugliano, F., Giugliano, G., Marfella, R., Nicoletti, G. et al. (2003) Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 88, 1055–1058, https://doi.org/10.1210/jc.2002-021437

146.Bluher, M., Fasshauer, M., Tonjes, A., Kratzsch, J., Schon, M.R. and

Paschke, R. (2005) Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 113, 534–537, https://doi.org/10.1055/s-2005-872851

147.Muscogiuri, G., Pugliese, G., Laudisio, D., Castellucci, B., Barrea, L., Savastano, S., & Colao, A. (2021). The impact of obesity on immune response to infection: Plausible mechanisms and outcomes. Obesity Reviews, 22(6). doi:10.1111/obr.13216

148.Marti A, Marcos A, Martinez JA. (2001) Obesity and immune function relationships. Obes Rev;2(2):131-140

149.Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. (2007) Obesity and the skin: skin physiologyand skin manifestations of obesity. J am Acad Dermatol; 56(6):901-916; quiz 17-20

150.Waisbren E, Rosen H, Bader AM, Lipsitz SR, Rogers SO Jr, Eriksson E. (2010) Percent body fat and prediction of surgical site infection. J am Coll Surg;210(4):381-389

151.Harrington G, Russo P, Spelman D, et al. (2004) Surgical-site infection rates and risk factor analysis in coronary artery bypass graft surgery. Infect Control Hosp Epidemiol;25(6):472-476

152.Chovancova Z. (2019) Secondary immunodeficiency as a consequence of chronic diseases. Vnitr Lek;65:117-124

153.Ashburn DD, DeAntonio A, Reed MJ. (2010) Pulmonary system and obesity. Crit Care Clin;26(4):597-602

154.Bil, J., & Możeńska, O. (2021). The vicious cycle: a history of obesity and COVID-19. BMC Cardiovascular Disorders, 21(1). doi:10.1186/s12872-021-02134-y

155.Landecho MF, Marin-Oto M, Recalde-Zamacona B, Bilbao I, Fruhbeck G. (2021) Obesity as an adipose tissue dysfunction disease and a risk factor for infections—Covid-19 as a case study. Eur J Intern Med;S0953–6205(21)00097–2.

156.Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. (2020) COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. Cardiovasc Res;116(10):1666–87.

157.Shah H, Khan MSH, Dhurandhar NV, Hegde V. (2021) The triumvirate: why hypertension, obesity, and diabetes are risk factors for adverse efects in patients with COVID-19. Acta Diabetol;58(7):831–43.

158.Mahase E. (2020) Covid-19: Why are age and obesity risk factors for serious disease? BMJ;371:m4130.

159.Mechanick JI, Rosenson RS, Pinney SP, et al. (2020) Coronavirus and cardiometabolic syndrome: JACC focus seminar. J Am Coll Cardiol;76(17):2024–35

160.Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. (2020) Association of inpatient use of angiotensinconverting enzyme inhibitors and Angiotensin II receptor

blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. Circ Res;126(12):1671–81.

161.Kow CS, Hasan SS. (2020) Meta-analysis of effect of statins in patients with COVID-19. Am J Cardiol;134:153–5.

CAPÍTULO 6

Obesidad y sus Efectos sobre la Farmacocinética en el Enfermo Crítico

Dr. Daniel Torres Carpio
Dr. Alfredo Aguirre Enríquez

Resumen
La obesidad es un problema de salud pública que va en incremento a nivel global, por lo que cada vez es más común encontrar pacientes obesos en unidades de terapia intensiva. Un desafío importante en el manejo de pacientes obesos, constituye la prescripción de medicamentos, tomando en consideración los cambios fisiológicos asociados a la obesidad y los efectos que estos cambios tienen sobre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de diferentes medicamentos, así como de la patología concurrente. Es recomendable seguir un abordaje sistemático y multidisciplinario, tomando en consideración la mejor evidencia científica disponible, con la finalidad de evitar dosis subterapéuticas que condicionen fallo de tratamiento o intoxicación por dosis supraterapéuticas.

Abstract
Obesity is an increasing global public health problem, and obese patients in intensive care units are becoming more frequent. A major challenge in the management of obese patients is drug prescription, taking into consideration the physiological changes associated with obesity and the effects these changes may have on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of different drugs, as well as concurrent pathology. It is recommended to follow a systematic and multidisciplinary approach, taking into consideration the best available scientific evidence, in order to avoid sub-therapeutic doses leading to treatment failure or intoxication due to overdose.

Introducción
La dosificación de fármacos en el paciente obeso continúa siendo un reto dentro de las unidades de cuidados intensivos debido a la variación farmacocinética que se observa en esta población.
Los cambios fisiológicos asociados a la obesidad tienen un gran impacto en el metabolismo y la distribución de los medicamentos (1). Muchos de los fármacos utilizados pueden sobredosificarse si se utiliza el peso

corporal real o infradosificarse si se utilizan las recomendaciones de dosificación estándar. Por lo tanto, la extrapolación de las recomendaciones generales hacia el obeso puede conducir a la toxicidad del fármaco o al fracaso del tratamiento. (2)

La identificación de una medida de tamaño corporal que permita predecir la distribución y eliminación del fármaco en todos los estratos de peso, es esencial para calcular adecuadamente las dosis. Para identificar este hecho, se debe considerar la modificación del peso corporal total en los obesos, el cual incrementa a partir del incremento del tejido adiposo y el peso corporal magro. Mientras progresa el proceso de obesidad, la proporción entre tejido grado y tejido magro, también se modifica (3). Es probable que este cambio en la composición corporal, así como los cambios fisiológicos asociados, alteren la farmacocinética del fármaco y, por lo tanto, las necesidades de ajuste de dosis en este grupo de pacientes.

La necesidad de modificar la dosis depende de la comprensión fisicoquímica del fármaco (hidrófilo o lipofílico) y del efecto propio de la obesidad o la enfermedad crítica per se. El volumen de distribución (Vd) de la mayoría de los fármacos depende principalmente de este aspecto farmacológico, el cual puede conducir a requerir dosis mayores del fármaco, mientras que los cambios en el aclaramiento del fármaco pueden necesitar una frecuencia de dosificación diferente (4).

Los principales factores fisiológicos que afectan el Vd son la unión a proteínas, la composición corporal y el flujo sanguíneo tisular (5). Estos factores pueden presentar alteraciones profundas en los pacientes críticamente enfermos, siendo la población con obesidad, los más afectados.

Los fármacos hidrófilicos, que se distribuyen en lugares del cuerpo con base acuosa como líquido intersticial, músculo, etc, tendrán un menor Vd, como resultado de un mayor volumen sanguíneo y aumento de la masa muscular magra. Los fármacos lipofílicos, con una distribución intracelular, tienen más probabilidades de distribuirse en el tejido adiposo, lo que aumentará su Vd. Las características descritas anteriormente, se ven modificadas en pacientes críticos, quienes desarrollan injuria renal, fallo hepático, trastornos del metabolismo de los lípidos, proteínas y el uso de terapia reemplazo renal u oxigenación por membrana extracorpórea, factores que condicionan cambios en el Vd.

En el caso de los fármacos cuya dosificación se basa en el peso, la elección sobre cuál métrica es relevante puede resultar difícil. Algunos autores recomiendan el uso del peso corporal ajustado como descriptor del peso corporal magro, siendo más importante que el peso real o ideal tanto para fármacos lipofílicos e hidrofílicos (6).

Cabe recalcar que existen diversas publicaciones de estudios retrospectivos que analizan la farmacocinética de los medicamentos en el paciente obeso, sin embargo, todavía es difícil encontrar grandes ensayos prospectivos con datos significativos en el tratamiento de pacientes en

estado crítico (7,8).
Por lo tanto, el objetivo de este capítulo, es presentar conceptos y consideraciones, para la correcta dosificación de fármacos en el paciente obeso, haciendo énfasis en la enfermedad crítica y sus variaciones fisiológicas.

Índices de composición corporal usados para el cálculo de dosis en pacientes obesos críticamente enfermos
La relación entre el peso y los parámetros farmacocinéticos es muy complicada. Esta complejidad es mayor cuando se asocia a pacientes en estado crítico con obesidad clase III (obesidad mórbida), incluso, no existe un índice corporal ideal que se utilice de manera generalizada para calcular las dosis de los fármacos en este grupo de pacientes. Sin embargo, en este apartado, abordaremos los índices comúnmente utilizados para la dosificación de medicamentos en la obesidad y sus particularidades:

- **Peso corporal total (PCT):** Llamado también peso corporal actual o peso real (9). Al usar este peso, se asume que existe una modificación proporcional al incremento de peso de las variables farmacocinéticas, lo cual habitualmente no es correcto. Usar el peso corporal total para el cálculo de las dosis de los fármacos, expone a los pacientes a dosis elevadas, con riesgo incrementado de toxicidad. Sin embargo, reducir las dosis de manera arbitraria, podría conllevar el riesgo de administrar dosis subterapéuticas.

- **Peso corporal magro (PCM):** Este índice realiza una estimación de la masa libre de grasa, en base a fórmulas y normogramas. El resultado de este índice suele considerar el más apropiado. La fórmula empleada para su cálculo es la descrita por el método de Janmahasatian (10). A partir de esta descripción, se ha facilitado su determinación considerando el género, asignando valorares diferentes para hombres y mujeres en la ecuación, por lo que se debe tener en cuenta que, para un mismo peso corporal total, mediante esta fórmula, los hombres recibirán dosis mayores en comparación a las mujeres.

La fórmula empleada para su cálculo es la siguiente:

A. Hombres: Peso en Kg = (9270 × peso corporal real Kg) / [6680 + (216 × IMC)]
B. Mujeres: Peso en Kg = (9270 × peso corporal real Kg) / [8780 + (244 × IMC)]

- **Peso corporal ideal (PCI):** Realiza el cálculo de la masa libre de grasa, basado en la altura y el género del individuo. Una de las debilidades de este índice es que no toma en consideración el incremento de masa magra asociado con la obesidad (11). La fórmula empleada para su cálculo es la siguiente:

A. Hombres: Peso en Kg = 50 kg + [0.91 × (altura en centímetros − 152.4)]
B. Mujeres: Peso en Kg = 45.5 kg + [0.91 × [altura en centímetros − 152.4)]

- **Peso corporal ajustado (PCA):** Realiza el cálculo de la masa libre de grasa mediante fórmulas que infieren el incremento del peso corporal magro asociado a la obesidad. Se emplea un factor de corrección que es el resultado de la diferencia entre el peso corporal total y el peso corporal ideal. Habitualmente, este factor de corrección es 0,4 (12). La fórmula empleada para su cálculo es la siguiente:

Peso corporal ajustado = Peso corporal ideal Kg + 0.4 (Peso corporal total Kg – Peso corporal ideal Kg).

En base a lo descrito anteriormente, los índices corporales realizan una corrección en las ecuaciones que permitirían realizar una mejor estimación del peso al realizar el cálculo de dosis en pacientes obesos, no obstante, la realidad es totalmente diferente. La mayoría de los medicamentos no se calculan en función del PCT, sino de alguna otra medida de peso como se ha descrito previamente. El uso inadecuado de estos índices podría conducir a dosis excesivas y aumentar el riesgo de un acontecimiento farmacológico adverso o viceversa.

En los pacientes con obesidad, los lineamientos sobre cuál índice utilizar, es aún debatible. Un estudio realizado por la universidad de Oxford determinó que, de 100 medicamentos inyectables utilizados de forma frecuente en cuidados intensivos, solo el 30% tenía un descriptor específico para el peso que debía utilizarse (por ejemplo, PCT, PCI) (6). Esto implica que los pacientes obesos están pobremente representados en muchos ensayos clínicos, lo que dificulta la extrapolación de resultados en la práctica clínica.

Por lo tanto, los regímenes de dosificación de fármacos basados en el peso no deben utilizar el PCT como índice preferido para su cálculo, sobre todo en pacientes con formas más graves de obesidad. Esto se debe a que la relación entre el peso y las propiedades farmacocinéticas del fármaco no es lineal. Se sugiere que el peso para el cálculo de dosis se individualice según la medicación y el grado de obesidad encontrado (13).

Respecto al uso del PCI, muchas veces se asume que esto es igual al PCM, sin embargo, la ecuación del PCI no tiene en cuenta el aumento de la masa corporal magra que se produce en el paciente obeso. Por todo lo mencionado anteriormente, uno de los índices más precisos del peso libre de grasa es el PCM, debido a que esta ecuación es más específica a medida que se incrementa el peso corporal y refleja mejor el aumento del tejido magro que podría ejercer actividad metabólica.

Es por esto que, si no se dispone de alguna recomendación especial de la medida de peso corporal a emplearse con determinados fármacos a partir de ensayos específicos, se sugiere utilizar la fórmula propuesta por

Janmahasatian et al. (en función de PCM) (10). No obstante, otra alternativa adecuada sería el peso corporal ajustado, considerando las limitaciones descritas.

Farmacocinética en el paciente obeso críticamente enfermo
Absorción
La absorción de fármacos intravenosos en obesos no sufre cambios significativos, debido a que estos son administrados directamente en el torrente sanguíneo. Sin embargo, la absorción va a determinar la biodisponibilidad de un fármaco que se entrega por una vía diferente.

En los pacientes críticos, la biodisponibilidad de fármacos por vía enteral puede alterarse debido a cambios en la motilidad gastrointestinal (retraso en el vaciamiento gástrico, uso de opioides, anticolinérgicos, etc.) o la alteración de la integridad de las mucosas. Existen determinados medicamentos cuya absorción podría incrementarse o reducirse, dependiendo del contenido de grasa de la dieta (14). Por otra parte, se ha descrito en pacientes obesos, un incremento en la velocidad del vaciamiento gástrico, así como incremento en la permeabilidad de la pared intestinal, con disminución de la actividad metabólica del CYP3A4 intestinal (15).

En el caso de fármacos con administración intramuscular (por ejemplo, el diazepam en un estado epiléptico), si la longitud de la aguja es muy pequeña (<25 mm), se puede administrar de manera errónea en el tejido subcutáneo, desencadenando una reducción en la velocidad de absorción del medicamento.

La tasa de absorción o biodisponibilidad de fármacos administrados por vía subcutánea (por ejemplo, la enoxaparina) parece no modificarse, sin embargo, la evidencia es aún escasa. Aunque los estudios no han mostrado diferencias clínicamente importantes en el grosor de la piel (es decir epidérmico y dérmico) con la obesidad, la profundidad del tejido subcutáneo aumenta de manera proporcional junto con el índice de masa corporal. La absorción en pacientes críticos, también puede alterarse, debido a la redistribución del flujo sanguíneo hacia órganos vitales (hígado, riñón, cerebro, etc.), característico en los pacientes que cursan un estado de choque o hipoperfusión.

Aunque se reconoce que los individuos obesos en estado crítico representan una fisiología completamente diferente, principalmente por alteraciones del flujo sanguíneo, existen datos limitados que indiquen cambios significativos respecto a los pacientes no obesos críticos.

Distribución

Representado por el VD, es uno de los parámetros más importante al momento de determinar la dosis de carga farmacológica necesaria para llegar al estado estable. Se puede definir como el volumen en el cual se distribuye el fármaco entregado. Diferentes condiciones propias del paciente crítico, tales como grandes acumulaciones de líquido intersticial (edema), pleural o intra-abdominal (tercer espacio), disminución de las proteínas plasmáticas, entre otros, determinan un considerable aumento del VD de un gran grupo de fármacos.

En los pacientes obesos, el VD se encuentra incrementado tanto para los medicamentos lipofílicos y en menor medida, para los medicamentos hidrofílicos (16).

En el caso de las drogas lipofílicas, el aumento del VD está dado por el incremento del tejido graso (el cual está compuesto casi un 30% de agua). Para el caso de las drogas hidrofílicas, el incremento teórico del VD, sería explicado por el incremento concomitante de la masa magra (la cual representa entre 20-40% del exceso de peso dentro del peso corporal total) (16).

A pesar de lo descrito, la relación entre las propiedades bioquímicas de los fármacos y el VD, no sigue una tendencia única. Como ejemplos representativos, se ha descrito que Diazepam, una droga muy lipofílica, presenta un incremento del VD de casi tres veces, muy diferente al comportamiento de la Digoxina, otra droga lipofílica cuyo VD casi no se modifica con la obesidad. Por otra parte, el VD de la Vancomicina, una droga hidrofílica, incrementa de manera lineal con el incremento del peso corporal total (16).

Esto puede explicarse porque las modificaciones en el VD no dependen únicamente de la afinidad del medicamento por el agua o la grasa. Existen otras variables a considerar, como el peso molecular y la fijación a proteínas.

Las principales proteínas plasmáticas a las cuales se ligan los fármacos son la albúmina, la glicoproteína ácida alpha-1 y las lipoproteínas.

Con respecto a estas proteínas, la albúmina es la principal proteína plasmática que se fija a los fármacos ácidos, sus propiedades y concentración parecen no modificarse en los obesos. En el caso de la glicoproteína ácida alpha-1 se fija principalmente a las drogas básicas. Esta última proteína, junto con otros componentes séricos como las lipoproteínas, los ácidos grasos libres, el colesterol y triglicéridos, incrementan o disminuyen la fijación del fármaco a las proteínas, debido a su unión directa, por desplazamiento o evitando su unión con las proteínas (17).

Otro factor importante para tener en consideración, respecto al volumen de distribución, es el flujo sanguíneo periférico, el cual, debido a la aterosclerosis y otras comorbilidades, suele estar alterado en pacientes con

obesidad, quienes cursan con menor distribución del fármaco hacia los tejidos.

Eliminación
La eliminación o aclaramiento de los fármacos está dada principalmente en dos órganos: hígado y riñones; y, en menor medida, intestino o en el plasma.

Los medicamentos que se administran por vía enteral podrían sufrir un metabolismo de primer paso, antes de la entrada al torrente sanguíneo. Un determinante importante del metabolismo de primer paso es el flujo sanguíneo hepático, el cual, hipotéticamente podría modificarse en dos sentidos. En el primer escenario, en modelos animales se ha descrito, incremento del flujo sanguíneo hepático, como resultado del incremento del gasto cardíaco asociado a la obesidad. Por otra parte, los cambios inflamatorios hepáticos, que van desde la esteatosis hepática al hígado graso no alcohólico, podrían condicionar cambios en la microcirculación hepática, con reducción del flujo sanguíneo.

Con respecto al metabolismo hepático, las reacciones de Fase I (oxidación, reducción e hidrólisis) realizadas por las enzimas del sistema de citocromo P450, pueden incrementar o reducirse. Algunos estudios en modelos animales o in vitro reportan disminución de la actividad del CYP3A4, relacionada con la obesidad (17). De manera contraria, existe incremento de la actividad del CYP2E1, asociada al metabolismo del Acetaminofén y Clorzoxazona; mientras que la actividad de CYP1A2, implicada en el metabolismo de la cafeína, no se modifica. (18)

Con respecto a las reacciones de Fase II (conjugación, glucoronidación, sulfatación, acetilación) existe evidencia de incremento de su actividad. (18)

En el caso de la eliminación por vía renal, esta se encuentra incrementada en la obesidad, debido a un incremento del flujo sanguíneo renal y por un fenómeno de hiperfiltración glomerular, operacionalizado como un aclaramiento de creatinina de > 130 mL/min/1,73 m2, con lo cual, las drogas hidrofílicas podrían alcanzar niveles subterapéuticos, si se emplean las dosis habituales. Además, en algunos estudios en los cuales se usó Oseltamivir, se reportó incremento de la secreción tubular, relacionada con la obesidad (19).

Sin embargo, en los casos de obesidad crónica, debido a comorbilidades asociadas, los pacientes pueden presentar enfermedad renal crónica por la reducción de la tasa de filtrado glomerular. En este escenario, se deben realizar las correcciones de las dosis para evitar toxicidad.

En la figura 1 y 2 se presentan las características farmacocinéticas del paciente obeso críticamente enfermo y su relación según cada órgano.

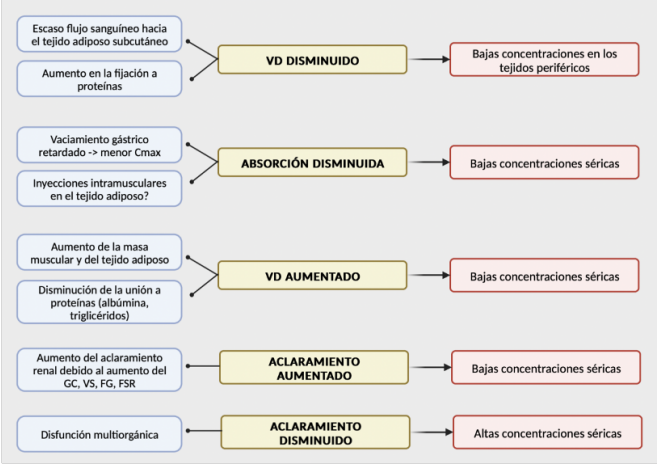


Figura 1. Mecanismos de farmacocinética alterada en el paciente con obesidad. Abreviaciones Cmax: concentración máxima, VD: volumen de distribución, GC: gasto cardíaco, VS: volumen sanguíneo, FG: filtrado glomerular, FSR: flujo sanguíneo regional.
Elaborado por: Torres D. 2022

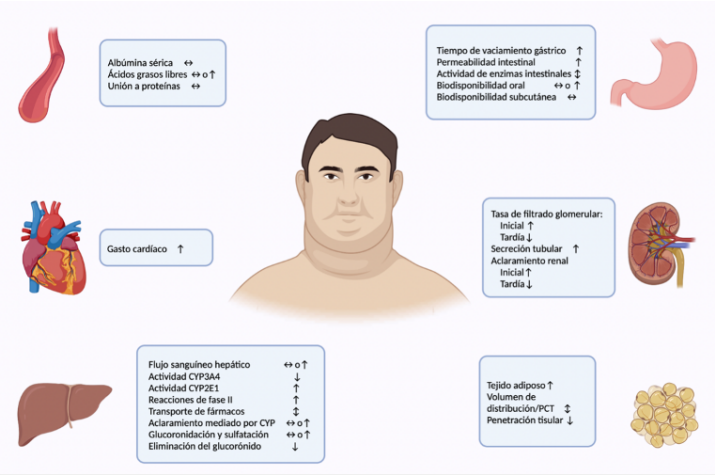


Figura 2. Alteraciones orgánicas del paciente con obesidad en base a la farmacocinética durante la enfermedad crítica.
Elaborado por: Torres D. 2022

Consideraciones en la práctica clínica

Como se ha descrito previamente, la obesidad se asocia a cambios en los

procesos que determinan la farmacocinética de los medicamentos administrados. Como puntos importantes a destacar y que se deben plantear en la práctica clínica, se ha descrito un enfoque ordenado, que toma en consideración diferentes puntos al momento de elegir la dosis y régimen de fármacos en los pacientes obesos.

1. Representatividad del sujeto en diversos estudios clínicos. Se debe realizar una búsqueda de literatura médica con resultados de ensayos clínicos, en la cual, las características de peso o índice de composición corporal a emplear (peso ajustado, peso corporal magro), esté bien representada en los sujetos de estudio, de manera que se puedan extrapolar los resultados. Es necesario identificar la prevalencia y el grado de obesidad en la población que se describe (19,20).
2. Búsqueda de estudios farmacocinéticos. En base a literatura médica en la cual se incluyan estudios con el fármaco o la dosis de interés, para conocer cuál fue el comportamiento de las variables farmacocinéticas en el estudio.
3. Búsqueda de drogas de la misma clase o con propiedades bioquímicas y farmacocinéticas similares. En el caso de no encontrar estudios que evalúen el fármaco de interés o que se desee profundizar el comportamiento de drogas con características bioquímicas similares, se debe ampliar la búsqueda con estudios con drogas de la misma clase farmacológica (19,20).
4. Determinar un fármaco alterno. En muchas ocasiones, podría existir más información y experiencia clínica para las alternativas farmacológicas, por lo que podría ser recomendable complementar la búsqueda de información.
5. Evaluar los riesgos y beneficios de usar las dosis basadas en el peso corporal real. Al considerar la estrategia para administración de medicamentos, se debe analizar el riesgo entre alcanzar dosis subterapéuticas más fallo de tratamiento o dosis supraterapéuticas más riesgo de toxicidad. El enfoque dependerá del tipo de fármaco, la enfermedad, comorbilidades asociadas e información de literatura médica.
6. Buscar coherencia con los métodos utilizados para establecer un peso exacto y no cambiar el peso empleado para los cálculos de dosificación una vez iniciados. Las fluctuaciones de peso son habituales en la UCI y los intentos de realizar cambios concomitantes en las dosis de los fármacos llevaría mucho tiempo y sólo aumentaría la probabilidad de errores de cálculo en la dosis y sus efectos adversos. (21)
7. Considerar que la longitud de una aguja inadecuada altera la farmacocinética de los fármacos administrados por inyección intramuscular frente a la subcutánea. Aunque los estudios no han demostrado diferencias estadísticamente significativas, el ángulo de inyección y la forma de colocación tanto subcutáneo o intramuscular, puede incidir en la correcta absorción del fármaco administrado. (22)

8. Además una longitud corta del aguja, podría conducir a la administración inadvertida del medicamento en tejido subcutáneo (en obesos con panículo adiposo abundante), con la alteración correspondiente de la farmacocinética.
9. Brecha de conocimiento respecto al cálculo de dosis en pacientes obesos. Se deben crear modelos que incluyan los cambios fisiológicos relacionados con la obesidad y los efectos en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de drogas específicas.

Puntos claves

- La obesidad produce cambios en los parámetros farmacocinéticos de los medicamentos, sin embargo, aún no se conoce cuál es el efecto exacto de la obesidad en fármacos específicos.
- Los índices de composición corporal que se usan generalmente al calcular las dosis son el peso corporal magro y el peso corporal ajustado.
- La absorción subcutánea podría reducirse si existen compromiso del flujo sanguíneo periférico.
- La absorción por vía enteral podría aumentar debido a un incremento de la velocidad de vaciamiento gástrico y de la permeabilidad de la pared intestinal.
- El volumen de distribución de las drogas depende de la liposolubilidad, grado de ionización, el porcentaje de fijación a proteínas, lipoproteínas y otros componentes plasmáticos (ácidos grasos libres, colesterol, triglicéridos), los cuales están incrementados en la obesidad.
- A nivel hepático existe incremento de la actividad CYP2E1 y de las reacciones de fase II, reducción de la actividad CYP3A4, sin modificación de actividad CYP1A2.
- Existe un incremento de la tasa de filtrado glomerular asociada a la obesidad, pero esto no necesariamente implica un incremento permanente del aclaramiento renal de las drogas. Esto, debido a que a largo plazo existe una disminución de la tasa de filtrado glomerular y la función renal global.
- Evitar asumir que el peso corporal no es importante para medicamentos que puedan ser titulados rápidamente con la finalidad de conseguir un efecto más rápido.
- No se debe ajustar solo los fármacos lipofílicos como única acción en los pacientes obesos en estado crítico.
- Se debe realizar un enfoque sistematizado y multidisciplinario (intensivista, nutricionista, farmacéutico) cuando se desea calcular la dosis de medicamentos en pacientes obesos críticamente enfermos.

Bibliografia

1. *Cheymol G. Clinical Pharmacokinetics of Drugs in Obesity. Clin Pharmacokinet [Internet]. 1993;25(2):103–14. Available from: https://doi.org/10.2165/00003088-199325020-00003*
2. *Medico CJ, Walsh P. Pharmacotherapy in the Critically Ill Obese Patient. Crit Care Clin [Internet]. 2010 oct 1;26(4):679–88. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ccc.2010.07.003*
3. *Forbes GB, Welle SL. Lean body mass in obesity. Int J Obes [Internet]. 1983;7(2):99–107. Available from: http://europepmc.org/abstract/MED/6862762*
4. *Schetz M, de Jong A, Deane AM, Druml W, Hemelaar P, Pelosi P, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. Intensive Care Med [Internet]. 2019;45(6):757–69. Available from: https://doi.org/10.1007/s00134-019-05594-1*
5. *Cho SJ, Yoon IS, Kim DD. Obesity-related physiological changes and their pharmacokinetic consequences. J Pharm Investig. 2013;43:161–9.*
6. *Eastman C, Erstad BL. Availability of information for dosing commonly used medications in special ICU populations. American Journal of Health-System Pharmacy [Internet]. 2020 mar 24;77(7):529–34. Available from: https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa022*
7. *Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. The Lancet [Internet]. 2016 abr 2;387(10026):1377–96. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361630054X*
8. *Pai MP. Antimicrobial Dosing in Specific Populations and Novel Clinical Methodologies: Obesity. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2021 abr 1;109(4):942–51. Available from: https://doi.org/10.1002/cpt.2181*
9. *Green B, Duffull SB (2004) What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? Br J Clin Pharmacol 58(2):119–133*
10. *Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of Lean Bodyweight. Clin Pharmacokinet [Internet]. 2005;44(10):1051–65. Available from: https://doi.org/10.2165/00003088-200544100-00004*
11. *Pai MP, Paloucek FP. The Origin of the "Ideal" Body Weight Equations. Annals of Pharmacotherapy [Internet]. 2000 sep 1;34(9):1066–9. Available from: https://doi.org/10.1345/aph.19381*
12. *Bauer LA, Edwards WAD, Dellinger EP, Simonowitz DA. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 1983;24(5):643–7. Available from: https://doi.org/10.1007/BF00542215*

13. *Zhou D, Wang C, Lin Q, Li T. The obesity paradox for survivors of critically ill patients. Crit Care [Internet]. 2022;26(1):198. Available from: https://doi.org/10.1186/s13054-022-04074-1*
14. *Barletta JF, Erstad BL. Pitfalls and pearls with drug dosing in the critically ill obese patient: 10 statements to guide ICU practitioners. J Crit Care [Internet]. 2022;71:154105. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944122001344*
15. *Smit C, de Hoogd S, Brüggemann RJM, Knibbe CAJ. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. Expert Opin Drug Metab Toxicol [Internet]. 2018 mar 4;14(3):275–85. Available from: https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1440287*
16. *Hites M, Taccone FS. Optimization of antibiotic therapy in the obese, critically ill patient. Réanimation [Internet]. 2015;24(3):278–94. Available from: https://doi.org/10.1007/s13546-015-1060-8*
17. *Yoshinari K, Takagi S, Yoshimasa T, Sugatani J, Miwa M. Hepatic CYP3A Expression is Attenuated in Obese Mice Fed a High-Fat Diet. Pharm Res [Internet]. 2006;23(6):1188–200. Available from: https://doi.org/10.1007/s11095-006-0071-6*
18. *Kolwankar D, Vuppalanchi R, Ethell B, Jones DR, Wrighton SA, Hall SD, et al. Association Between Nonalcoholic Hepatic Steatosis and Hepatic Cytochrome P-450 3A Activity. Clinical Gastroenterology and Hepatology [Internet]. 2007 mar 1;5(3):388–93. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.12.021*
19. *Chairat K, Jittamala P, Hanpithakpong W, Day NPJ, White NJ, Pukrittayakamee S, et al. Population pharmacokinetics of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in obese and non-obese volunteers. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2016 jun 1;81(6):1103–12. Available from: https://doi.org/10.1111/bcp.12892*
20. *Erstad BL, Barletta JF. Drug dosing in the critically ill obese patient: a focus on medications for hemodynamic support and prophylaxis. Crit Care [Internet]. 2021;25(1):77. Available from: https://doi.org/10.1186/s13054-021-03495-8*
21. *Bloomfield R, Steel E, MacLennan G, Noble DW. Accuracy of weight and height estimation in an intensive care unit: Implications for clinical practice and research*. Crit Care Med [Internet]. 2006;34(8). Available from: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2006/08000/Accuracy_of_weight_and_height_estimation_in_an.19.aspx*
22. *Erstad BL, Barletta JF. Implications of obesity for drug administration and absorption from subcutaneous and intramuscular injections: A primer. American Journal of Health-System Pharmacy [Internet]. 2022 ago 1;79(15):1236–44. Available from: https://doi.org/10.1093/ajhp/zxac058*

CAPÍTULO 7

Sedoanalgesia en el Paciente Obeso

Dra. Glenda de Fátima Jiménez Alulima
Dr. José Murillo

Resumen
Aun no se establece un consenso sobre que peso corporal utilizar para la dosificación en obesos, recomendamos guiarse en base al Peso Ajustado.
Existen cambios fisiopatológicos relacionados a la obesidad que pueden complicar el preanestésico y el uso de fármacos psicotrópicos en pacientes obesos, por lo que se deben considerar al momento de utilizar alguno de estos. Existe mayor predisposición a formar áreas de atelectasias, reducción de la capacidad funcional residual y generación de autoPEEP lo que puede condicionar alteraciones de la Ventilación perfusión.
Los fármacos lipofílicos después de la absorción pueden ser "secuestrados" por el tejido adiposo blanco de pacientes obesos, aumentando su Volumen de distribución y alterar así la farmacocinética y farmacodinámica de la droga.
No existe publicada una guía sobre sedoanalgesia en el paciente obeso crítico. Para valorar la analgesia en paciente consiente se debe basar en la Escala Numérica o escala descriptiva Verbal. En paciente inconscientes o intubados se debe utilizar la escala PAIN, NPAT, NVPS, BPS, CPOT. En cuanto a sedación se debe valorar con las escalas RASS o SAS.
En situación crítica aguda que no condicione ventilación prolongada, se recomienda utilizar agentes de acción corta y vida de eliminación rápida como remifentanilo y Propofol, además de agonistas Alfa 2, en conjunto con evaluación diaria por parte de personal de salud para decidir si se debe prolongar el uso de estos o el retiro para su pronta extubación o manejo del dolor con otras drogas no opioides.

Abstract
A consensus has not yet been established on what body weight to use for dosing in obese patients, we recommend being guided based on the Adjusted Weight. There are pathophysiological changes related to obesity that can complicate the preanesthetic and the use of psychotropic drugs in obese patients, so they should be considered when using any of these. There is a greater predisposition to form areas of atelectasis, reduction of residual functional capacity and generation of autoPEEP, which can condition alterations in ventilation perfusion. After absorption, lipophilic

drugs can be "sequestered" by the white adipose tissue of obese patients, increasing their volume of distribution and thus altering the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drug. There is no published guide on sedation and analgesia in critically obese patients. To assess analgesia in a conscious patient, it should be based on the Numerical Scale or Verbal descriptive scale. In unconscious or intubated patients, the PAIN, NPAT, NVPS, BPS, CPOT scale should be used. Regarding sedation, it should be assessed with the RASS or SAS scales.
In acute critical situations that do not require prolonged ventilation, it is recommended to use short-acting agents with rapid elimination life such as remifentanil and Propofol, in addition to Alpha 2 agonists, together with daily evaluation by health personnel, to decide on their prolonged use. or withdrawal for prompt extubation or pain management with other non-opioid drugs.

Introducción

El manejo de la sedación y analgesia en el paciente crítico ha tenido una evolución marcada en los últimos 20 años, desde una sedación profunda en la antigüedad hasta una sedación mínima en la actualidad (1).
En este contexto, se han desarrollado múltiples sugerencias basadas en la evidencia, a través de guías de práctica clínica, para el uso de la terapia con medicamentos para controlar el dolor, la agitación y el delirio en pacientes criticamente enfermos (2).
Todas las recomendaciones encontradas se basan en estrategias utilizadas en pacientes con constitución corporal normal, de tal manera, que no existen hasta la actualidad recomendaciones específicas para pacientes en estado crítico con obesidad extrema.
La obesidad en la actualidad constituye una epidemia que crece constantemente en todo el mundo; con una prevalencia de cerca de 650 millones de obesos hasta el 2016, que corresponde al 13% de la población total (3). Si la tendencia actual se mantuviera, hacia 2030 el 58% de la población mundial podría ser considerada obesa o con sobrepeso corporal (4).
La obesidad puede ejercer efectos físicos, metabólicos y moleculares en múltiples sistemas de órganos y está asociada con numerosas comorbilidades (5). Este medio fisiopatológico tiene efectos directos e impactos indirectos en el contexto de una enfermedad crítica, de esta manera, la farmacodinámica y la farmacocinética de los medicamentos pueden verse alteradas por la distribución hidrofóbica del fármaco a los depósitos adiposos y la enfermedad hepática o renal comórbida (6).
A través del presente documento ponemos a disposición una revisión detallada acerca de la dosificación de fármacos analgésicos, sedantes y antispicóticos en el paciente críticamente enfermo, haciendo énfasis en las formas más graves de obesidad (p. ej., índice de masa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m 2), ya que estos pacientes suelen recibir una dosificación

inapropiada si se emplean dosis usuales, con la consecuente aparición de un evento adverso al fármaco en el caso de sobredosificación o ineficacia del fámarco en infradosificación.

Epidemiología de la obesidad con enfoque crítico

Mediante el paradigma de la epidemiología crítica, se elimina el concepto de causalidad de las enfermedades y se conceptualiza al proceso salud-enfermedad y sus manifestaciones como resultado del proceso de la determinación social, en sus dimensiones general, particular y singular, y en estrecha relación con la naturaleza (7).

Partiendo de esta premisa, se asume la obesidad como consecuencia de los procesos malsanos que ha impuesto el sistema capitalista a nivel mundial, ya que el incremento de su prevalencia está muy ligado con la formulación de leyes agrícolas de EE. UU. en la década de 1970, mediante las cuales se incrementó: la producción de alimentos con sus porciones, el mercadeo acelerado, la disponibilidad y asequibilidad de alimentos densos en energía; y se introdujo agentes edulcorantes baratos y potentes, que se infiltró en el sistema alimentario y afectó a toda la población simultáneamente (8). De ésta manera, podemos considerar que las políticas públicas de un sistema capitalista, desde las dimensión general de la determinación social, son las que han originado una epidemia tan grave como la obesidad.

Peso Corporal para dosificación en obesos

Para la dosificación de los medicamentos tenemos tres enfoques: dosis fija, dosis basada en el peso y dosis basada en el área de superficie corporal. La dosificación basada en el peso corporal o el área de superficie corporal presume que los parámetros farmacocinéticos del fármaco incrementan en proporción al aumento del tamaño corporal. Por el contrario, la dosificación de fármacos sobre una base fija asume que los parámetros farmacocinéticos del fármaco no aumentan con el tamaño corporal (9).
La dosificación en obesos no debe ser igual, debido a que pueden ocasionar tanto una sobreexposición al fármaco (enfoque basado en el peso) como una subexposición (enfoque basado en el área de superficie corporal) entre los pacientes obesos.

Para la dosisficación basada en el peso, existen varios descriptores de tamaño alternativos al peso corporal real (PCR), teniendo en consideración que la masa magra no aumenta en proporción a la masa grasa en sujetos obesos.
Se considera que el peso corporal ajustado puede se un equivalente aproximado a la masa corporal magra. El PCI y las ecuaciones corporales ajustadas tienen la ventaja de ser simples de calcular y bien conocidas por la mayoría de los médicos.

Cambios fisiológicos que condicionan complicaciones de la sedoanalgesia en el paciente obeso

Obesidad y pulmón

Con el transcurso de los años, existe evidencia justificada entre la obesidad y la disfunción pulmonar, patologías complejas como el Asma, Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) son enfermedades multifactoriales que involucran interacciones entre factores ambientales, genéticos y conductuales; entre ellos la obesidad. (10)

La obesidad conlleva a cambios anatómicos, como aumento de la circunferencia del cuello, disminución del calibre de la vía aérea por acción directa del tejido adiposo y un aumento en la probabilidad de colapso de la vía aérea, además de riesgo de reflujo gastroesofágico (10). La inflamación sistémica crónica de esta enfermedad es caracterizada por niveles aumentados de citocinas y quimiocinas inflamatorias (IL6 y TNF-α), y factores derivados de los adipocitos, incluida la leptina, adiponectina e inhibidor del activador del plasminógeno, lo que condiciona hiperreactividad bronquial y la aparición o complicaciones del asma. (11)

Condiciona cambios mecánicos directos debido a la grasa depositada en la pared torácica y abdomen lo cual conduce a una pobre acción de los músculos respiratorios, restringiendo la movilidad del diafragma y de las costillas, lo que promueve cambios en la dinámica del sistema respiratorio y reduce su distensibilidad, con posterior deterioro en la función de los músculos respiratorios. (12)

Este cambio de la distensibilidad, además, se debe a un aumento del volumen de sangre pulmonar, cierre de las vías respiratorias dependientes con la formación de áreas de atelectasia y al aumento de la tensión superficial alveolar debido a una reducción en la Capacidad funcional residual (CFR) (13). Existe atrapamiento aéreo por cierre prematuro de vía aérea lo que genera una presión positiva intrínseca al final de la espiración (PEEP) y favorece alteraciones de la ventilación-perfusión (14).

El uso de la espirometría para evaluar la función pulmonar en obesos mórbidos, se revelo una reducción proporcional en la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1), lo que sugiere el diagnostico de enfermedad pulmonar restrictiva (15).

Existe una disminución de la Capacidad funcional residual (CFR) y del volumen de reserva expiratorio (VRE) aun con modesto aumento de peso. Esto resulta de un cambio en el equilibrio de las presiones intratoracicas en el pulmón debido al aumento del tejido adiposo alrededor la caja torácica y el abdomen (13). Además, existe un incremente de la presión intraabdomnal la cual puede transmitirse al tórax, lo que conlleva a la reducción de la CPR y VRE deteriorando la curva presión-volumen, lo que a su vez aumenta el trabajo respiratorio (16).

Cambios en la función pulmonar inducidos por sedoanalgesia

La sedoanalgesia y la parálisis inducen alteraciones pulmonares importantes en el obeso, principalmente de tres tipos: en la estructura pulmonar, la mecánica pulmonar y el intercambio de gases. Los cambios más importantes son la reducción en la CFR y en el VRE (17).

Esto se debe por la reducción en el diámetro alveolar y la formación de atelectasias, promoviendo el deterioro en el índice de ventilación-perfusión y el shunt pulmonar verdadero, generando deterioro del intercambio gaseoso.

Ademas, conlleva a la alteración de la mecánica respiratoria con una reducción en la distensibilidad y aumento de la resistencia a nivel del sistema pulmonar. (18)

La alteración en la estructura pulmonar se mantiene en el después de 2 a 3 días después del acto anestésico, y puede favorecer el desarrollo de complicaciones pulmonares a posterior, como neumonía asociada a la ventilación mecánica, atelectasia con infecciones de la misma a posterior, y acidosis respiratoria. (19)

Cambios de la farmacocinética y farmacodinámica en las drogas sedoanalgésicas asociados a la obesidad

Existen cambios en el volumen de distribución (Vd) de anestésicos asociados a la obesidad. Si Vd de un fármaco administrado es muy alto, entonces el inicio de la acción terapéutica se inicia de forma retrasada notablemente en obesos en comparación con los no obesos (5). Por ejemplo, en el caso de midazolam al ser lipofílico, su Vd aumenta al doble, pero su inicio de la acción y el efecto máximo del fármaco se retrasan. Lo que conlleva a menor eliminación del mismo y dificultad de la liberación de la ventilación mecánica.

En el contexto de obesidad las drogas hidrofílicas tendrá un pequeño aumento en Vd como resultado del aumento de volumen sanguíneo y un aumento de la masa muscular magra (20). En cambio los fármacos lipofílicos después de la absorción pueden ser "secuestrados" por el tejido adiposo blanco de pacientes obesos, aumentando su Vd y alterando así la farmacocinética y farmacodinámica de este. (21)

Drogas	T ½		Vd		CL	
	Obeso	Control	Obeso	Control	Obeso	Control
Midazolam	8.40±0.84* h	2.73±0.34 h	2.66±16* L/kg	1.74±0.11 L/kg	4.21±0.35 mL/min/kg	8.06±0.46 mL/min/kg
Vecuronio	119±43 min mL/kg	133±57 min mL/kg	473±142* mL/kg	993±401 mL/kg	2.83±0.54* mL/min/kg	5.36±1.14 mL/min/kg

Tiopental	27.85 h	6.33 h	4.72±2.73 L/kg	1.40±0.46 L/kg	0.18±0.08 L/h/kg	0.21±0.06 L/h/kg
Remifentanilo	-	-	68.3±29.3 mL/kg	101.9±37.3 mL/kg	27.9±7.1 mL/min/kg	42.3±7.4 mL/min/kg
Sufentanilo	208±82 min	135±42 min	5818±1745 mL/kg	4818±1515 mL/kg	20.8±7.3 mL/min/kg	25.2±5.7 mL/min/kg
Diazepam	82.0 h*	32.0 h	228.0* L/kg	70.0 L/kg	32.0 mL/min/kg	26.0 mL/Min/ kg
Propofol	-	-	1.63±0.541 L/kg	-	25.4±6.5 mL/min/kg	-

Abreviaturas: t½ = vida media de eliminación; kg = kg ACT; *p<0,05
Tabla modificada de: Telessy, I., & Buttar, H. (2017). OBESITY RELATED ALTERATIONS IN PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF DRUGS: EMERGING CLINICAL IMPLICATIONS IN OBESE PATIENTS – Part II. Adipobiology, 31-40.

Evolución de la sedoanalgesia en el paciente crítico

El manejo de la sedoanalgesia en el paciente crítico, ha tenido una evolución marcada en los últimos 20 años. En 1995 se publicaron los primeros parámetros prácticos de analgesia intravenosa y sedación para pacientes adultos, mediante las cuales se recomendaba el uso de midazolam o propofol para la sedación a corto plazo, lorazepam para la sedación a largo plazo; y como analgésicos al sulfato de morfina o en su lugar fentanilo (22).

En el año 2002 se publicaron las primeras guías de práctica clínica para el uso sostenido de sedantes y analgésicos en el adulto críticamente enfermo (SAT), a través de las cuales se establecieron protocolos para el manejo de la sedación según los requerimientos de los pacientes. (23)

En el 2013 se publicaron las directrices de práctica clínica para el tratamiento del dolor, la agitación y el delirio en pacientes adultos de la UCI (PAD), basadas en evidencia, en las que se recomendaba la sedación ligera, optimizando el uso de propofol en lugar de benzodiacepinas para sedación profunda, se recomendó la sedación basada en remifentanilo, se determinó que la Escala de Sedación por Agitación de Richmond (RASS) y la Escala de Agitación por Sedación (SAS) eran el nivel más preciso de herramientas de evaluación de la excitación, y, se optimizó el uso de dexmedetomidina para control de la agitación. Además se desarrolló el

paquete de liberación de la UCI (ABCDEF: A" Evaluación, prevención y manejo del dolor; "B" Prueba de respiración y despertar espontáneas; "C" Elección de analgesia y sedación; "D" Evaluación, prevención y manejo del delirio; "E" Movilidad temprana y Ejercicio; y "F" Compromiso y empoderamiento de la Familia) (2).
En el año 2018 se publicaron las Guías de práctica clínica para la prevención y el tratamiento del dolor, la agitación/sedación, el delirio, la inmovilidad y la alteración del sueño en pacientes adultos en la UCI (PADIS), en las que se sugiere la sedación ligera, el uso de propofol en pacientes cardíacos y propofol o dexmedetomidina en pacientes quirúrgicos médicos o no cardíacos.

Analgesia en el paciente obeso crítico
En la UCI, los pacientes experimentan dolor con una incidencia de hasta el 50% para pacientes quirúrgicos y pacientes médicos (24); además, la obesidad parece incrementar el dolor, de manera que los pacientes con un peso corporal más elevado son los que muestran una incidencia mayor de dolor, por esta razón es importante hacer un diagnóstico y tratamiento oportuno. (25)

Evaluación del dolor
Debido a las condiciones de los pacientes en la UCI, existen algunas limitaciones con la comunicación, sin embargo, diferentes métodos que nos permiten obtener información sobre el dolor que pueden estar experimentando, a pesar de la subjetividad de la experiencia dolorosa, que se pueden usar en el paciente obeso al igual que se usan en pacientes con peso. (26)

Para los pacientes que pueden emitir respuestas verbales se distinguen los siguientes métodos:
- La escala de clasificación numérica es el instrumento más utilizado para evaluar el dolor en este tipo de pacientes.
- La Escala Visual Analógica (EVA)
- La Escala Descriptiva Verbal (Adjective Rating Scale, ARS)

Se describen cómo medidas del dolor válidas y confiables en pacientes comunicativos verbales en la UCI. Además se puede usar en pacientes no verbales que puedan responder con la cabeza, indicar palabras o parpadear para señalar la severidad de su dolor cuando el profesional va anunciando descriptores de dolor o números que señalan su intensidad y cualidad.

Para evaluar la presencia de dolor en pacientes no comunicativos de las UCI, se han dispuesto los siguientes métodos:
- Pain Assessment Intervention and Notation (PAIN)
- Algorithm; Nonverbal Pain Assessment Tool (NPAT);
- Adult Nonverbal Pain Scale (NVPS);

- Behavioral Pain Scale (BPS), diseñado para evaluar el dolor en pacientes inconscientes ventilados mecánicamente y/o sedados;
- Critical Care Pain Observational Tool (CPOT)
- Escala de Campbell; y,
- Behavioral Pain Assessment Scale.

Al comparar las propiedades psicométricas del BPS, CPOT y NVPS, se ha encontrado que las dos primeras tienen propiedades psicométricas similares en pacientes críticos intubados y no intubados (27).

Manejo farmacológico.

Analgésicos Opioides

El fentanilo es el opioide más usado en las unidades de cuidados intensivos (28), el cual tiene una potencia aproximadamente 100 veces mayor a la morfina, tras su administración en bolo posee un tiempo de inicio de acción corto, con un pico máximo de 3-5 minutos. Se redistribuye de forma rápida en el SNC (Sistema Nervioso Central), plasma y tejidos periféricos; sin embargo, y a pesar de su corto inicio de acción existe saturación de los compartimentos tras su manejo prolongado (29)(30). Por lo tanto, su disminución en la concentración plasmática se vuelve dependiente del metabolismo y eliminación en lugar de su redistribución. Este fármaco tiene un gran volumen de distribución debido a su alta lipofilia y en estas circunstancias en los sujetos obesos tendría mayor volumen de distribución debido a su gran cantidad de tejido adiposo, reduciendo la concentración plasmática efectiva tras la administración en bolo; sin embargo, su volumen efectivo es mayor y la relación entre el aclaramiento y el peso corporal total es no lineal (29) (31).

Otro de los opioides usados en la UCI es el sulfentanilo, un derivado del fentanilo, diez veces más potente. Es altamente lipofílico, de manera que su volumen de distribución y vida media de eliminación están aumentados con la obesidad (29), su aclaramiento es similar en sujetos obesos en comparación con sujetos de peso normal, validándose el rendimiento de sufentanilo tras infusiones controladas.

De esta manera, para dosis únicas de fentanilo y sufentanilo basadas en el peso, podríamos preferir el PCA, dado el aumento esperado del volumen de distribución con el aumento del peso corporal. Sin embargo, existen diversos estudios farmacocinéticos que encontraron que las dosis de opioides basadas en el PCA probablemente sean excesivas. Además existen limitaciones en poblaciones seleccionadas, por aumento de depresión respiratoria (32).

Las asociaciones de anestesia en Gran Bretaña e Irlanda recomiendan el uso de peso corporal magro para la dosificación de opioides dada la escasa correlación entre las concentraciones de opioides y el efecto clínico y las preocupaciones relacionadas con la sobredosis hasta que los pacientes estén alertas y permitan la titulación de la dosis (33). Debido a la variación

sustancial en los parámetros farmacocinéticos de los opioides y los efectos clínicos que no están relacionados con el PCA, se recomiendan dosis tituladas según el efecto, independientemente de si se usan dosis basadas en el peso o no basadas en el peso.

El remifentanilo, es un agonista opioide, derivado del fentanilo, altamente potente, alcanza su efecto máximo en aproximadamente un minuto (34), tras su administración; sufre un metabolismo rápido a través de tejido no específico y de esterasas plasmáticas, su aclaramiento no depende de ningún órgano, por lo tanto la eliminación de su efecto es rápida, incluso al usarse de manera prolongada (29)(31). Se recomienda el uso en pacientes obesos, en infusión contínua, calculando la dosificación para el peso magro, debido a que no existe cambio en las concentraciones plasmáticas de la droga. Los estudios colocan al remifentanilo cómo el fármaco opioide de elección en este tipo de pacientes (29)(35).
Para la titulación del remifentanilo en pacientes obesos, se ha desarrollado un nuevo modelo farmacocinético poblacional que caracterizara adecuadamente la influencia del peso corporal, en la disposición de remifentanilo en la población adulta general. En esta investigación, se demostró que el peso corporal, la masa corporal sin grasa y la edad (pero no el índice de masa corporal) exhibieron efectos covariables significativos en ciertos parámetros del modelo de tres compartimentos. Las evaluaciones visuales y numéricas del rendimiento del modelo fueron satisfactorias (36).

Analgésicos no opiáceos.
Para el alivio del dolor en los pacientes obesos, se recomienda el uso combinado de diversos de medicamentos como paracetamol por vía intravenosa o antiiflamatorios no esteroideos (AINES), si el paciente puede recibirlos, se puede utilizar coanalgésicos. Un medicamento coanalgésico no opiáceo, tal como la pregabalina o la gabapentina, puede aliviar el dolor y también ahorrar el consumo de analgésicos opiáceos (37). Para la administración de este tipo de medicamentos, no se usan regímenes de dosificación basados en el peso. Algunos estudios sobre la farmacocinética y la farmacodinámica de los agentes no opioides, sugieren parámetros farmacocinéticos variables con poco beneficio para la individualización de dosis según el peso. Sin embargo, existen preocupaciones sobre los efectos adversos cuando se aumentan las dosis más allá de las necesarias para alcanzar el efecto techo analgésico, que pueden ser más en pacientes con obesidad (32).

Sedación en el paciente obeso
El uso de sedantes en pacientes con obesidad, al igual que en pacientes con peso normal, puede considerarse bajo varias situaciones terapéuticas: ventilación no invasiva, ventilación invasiva, sedación a corto plazo

(<24h), sedación a largo plazo (>24h) (37).

La sedación en pacientes con obesidad, debe ajustarse a los mismos principios generales actualmente vigentes en la práctica de la UCI. Éstos incluyen:

- Mantener al paciente en un estado de calma, cooperación despierta.
- Sedación multimodal
- Una fuerte presunción contra el uso de primera línea de benzodiazepinas y opioides de acción prolongada.

Los pacientes obesos representan un grupo de pacientes de alto riesgo y, para ellos, no se puede predecir la farmacocinética de los medicamentos; a medida que aumenta el volumen de distribución, se necesita una dosis más alta de agentes liposolubles para lograr el nivel objetivo de sedación, sin embargo, la titulación errónea de las dosis puede provocar efectos adversos fatales. (38)

Benzodiazepinas

Al igual que en pacientes con peso normal, no se recomienda el uso de benzodiazepinas como sedantes de primera línea, debido a la posibilidad de una relación causal entre la exposición prolongada a las benzodiazepinas y el riesgo de delirio, situación que puede verse acentuada en los pacientes obesos. (39)

Dentro del grupo de las benzodiazepinas, el midazolam es el más utilizado en la UCI, es altamente lipófilo (log P = 3,33) con un volumen de distribución de 2 L/k. El volumen de distribución es mayor en sujetos obesos (28), sin afectación del aclaramiento total, por lo cual mantiene una vida media prolongada en este tipo de pacientes. (40)

De esta manera, si usamos la dosificación basada en el peso, considerando al PCA, existe una probabilidad de acumulación y concentraciones supraterapéuticas. El enfoque más seguro sería usar el peso corporal ideal o el peso corporal ajustado para las dosis iniciales con dosis suplementarias más pequeñas administradas según sea necesario hasta que se logre el efecto deseado. Se debe usar el PCA o el PCI para calcular las dosis para infusiones continuas. (33)

Propofol

El propofol es un sedante bien definido y ampliamente confiable para uso a corto y mediano plazo, sin exceder la infusión continua de 5 mg/kg de peso o de 48 a 72 horas, a fin de evitar el síndrome de infusión de propofol (41). Las guías actuales de cuidados intensivos sobre sedación y analgesia recomiendan el propofol como agente de primera línea para la sedación en la UCI debido a los efectos rápidos de inicio y fin. (42)

El propofol tiene un inicio de acción rápido y corta duración del efecto, induce la depresión del sistema nervioso central (SNC) por el agonismo de los receptores GABA A y el antagonismo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), nicotínicos y muscarínicos M1. Tiene un gran volumen de distribución (60 L/kg) con un log P de 4,16 que indica un alto grado de lipofilicidad. La lipofilicidad del propofol permite una rápida penetración en el SNC y una rápida redistribución fuera del SNC una vez que se interrumpe la infusión (43).

En diferentes estudios se han evaluado las estrategias de dosificación, encontrando correlación entre el aclaramiento como el volumen de distribución con el peso corporal, lo que indica que el PCA puede ser la medida de peso más adecuada para la dosificación del fármaco. (32)
Mediante un estudio observacional de cohortes, se evaluó la dosificación de propofol en pacientes con obesidad mórbida, encontrándose que la dosificación a peso total mostró mayores concentraciones que la dosificación a PCA y la dosificación de propofol a PCA mostró mayor estabilidad en sangre desde el punto de vista farmacocinético. (44)
Por lo tanto se prefiere la dosificación basada en el peso utilizando peso corporal ideal o peso corporal ajustado.

Dexmedetomidina
La dexmedetomidina es un agonista de los adrenoceptores alfa 2 altamente selectivo con efectos sedantes y analgésicos, que se administra por vía intravenosa. Estudios farmacocinéticos de dexmedetomidina en pacientes críticos han manifiesto un volumen de distribución de 104 L y un aclaramiento de 39 L/h con una cantidad sustancial de variabilidad entre pacientes. La hipoalbuminemia, el daño de órganos diana y el gasto cardíaco pueden contribuir a esta variabilidad. (32)

La dexmedetomidina no causa depresión respiratoria ni respiración obstructiva durante la sedación y debe generar suficiente bloqueo simpático para conferir presión arterial y frecuencia cardíaca estables en muchos pacientes, en especial en pacientes obesos. (45)

Sin embargo su sobredosis puede ocasionar efectos secundarios que incluyen hipotensión, bradicardia o sedación prolongada por la acumulación del fármaco, por esta razón, es importante administrar una dosis adecuada en pacientes obesos.

Se recomienda para sedación en la UCI, una dosis de 0,2 a 0,7 mcg/kg/h en función del peso corporal de los pacientes. Sin embargo, la dosis puede aumentar a 1,5 mcg/kg por hora para lograr el nivel de sedación deseado. No existen estudios que sigieran su uso como monoterapia en sedación profunda, sin embargo se puede combinar con otros sedantes. (46)

En diferentes estudios realizados sobre la farmacocinética de la dexmedetomidina, no se han encontrado diferencias en el volumen de distribución, sin embargo el aclaramiento ha sido menor en obesos, así mismo las dosificaciones basadas en PCA incrementan las concentraciones séricas en pacientes obesos en comparación con los no obesos, por estas razones, el peso corporal magro es la medida de peso preferida para la dosificación (32).

RESUMEN DE DOSIFICACION DE SEDOANALGESIA EN EL PACIENTE CRITICO		
FARMACO	**TIPO**	**RECOMENDACIÓN**
ANALGESICOS	**OPIODEOS**	Dosificación ajustada al efecto clínico Uso de peso corporal ideal o ajustado
	NO OPIODEOS	Se pueden usar dosis estándar sin ajuste al peso.
SEDANTES	**MIDAZOLAM**	Ajustar las dosis al peso corporal ideal o el peso corporal ajustado para las dosis iniciales. Titulación de dosis según requerimiento del paciente.
	PROPOFOL	Dosificación según el peso corporal ideal o ajustado.
	DEXMEDETOMIDINA	Dosificación según el peso corporal ideal o ajustado.

Elaboración de los autores.

Escalas de sedación en la UCI

Desde el 2013 en las guías PAD enfatizan la necesidad de administrar medicamentos psicoactivos dirigidos a objetivos para evitar la sedación excesiva, promover una extubación más temprana y ayudar al equipo médico a acordar un nivel de sedación objetivo mediante el uso de escalas de sedación (2). De las escalas de sedación fiables y válidas disponibles, las guías PAD recomiendan el uso de la RASS y la Riker Sedation-Agitation Scale (SAS).

El SAS tiene siete niveles individuales que van desde no despertar (uno) hasta agitación peligrosa (siete) (47). RASS es una escala de 10 puntos, con cuatro niveles de agitación creciente (RASS 11 a 14), un nivel que denota un estado de calma y alerta (RASS 0), tres niveles de sedación (RASS 1 a 3) y dos niveles de coma (RASS 4 a 5). Una característica única de RASS es que se basa en la duración del contacto visual después de la estimulación verbal. El RASS tarda menos de 20 segundos en ejecutarse con un entrenamiento mínimo y ha demostrado una alta confiabilidad entre múltiples tipos de proveedores de atención médica y

una excelente confiabilidad entre evaluadores en una amplia gama de pacientes adultos de UCI médicos y quirúrgicos (48).Para maximizar los resultados del paciente, es esencial elegir cuidadosamente los medicamentos sedantes y analgésicos, y considerar las dosis, la titulación y la suspensión de los medicamentos.

Conclusiones

- Podemos concluir que la sedación en pacientes con obesidad mórbida debe ajustarse a los mismos principios generales actualmente vigentes en la práctica de la UCI.
- El remifentanilo es el agente preferido cuando se requieren niveles estables continuos de opioides mediante una infusión, debido a su falta de acumulación sensible al contexto.
- El propofol es un recurso valioso en los pacientes con obesidad mórbida, pero la duración de la sedación continua no debe exceder las 72 horas, a fin de evitar el síndrome de infusión de propofol.
- Los agonistas alfa-2 ofrecen una gama de características teóricamente positivas para la sedación de pacientes con obesidad mórbida, pero en la actualidad hay una falta de datos farmacocinéticos y una masa crítica de datos clínicos de alto grado.
- La evaluación de la analgesia y la sedación se deben realizar al pie de la cama del paciente, mediante el uso de las diferentes escalas disponibles, para la titulación de los fármacos.

Bibliografia

1. *Stollings JL, Balas MC, Chanques G. Evolution of sedation management in the intensive care unit (ICU). Intensive Care Med. noviembre de 2022;48(11):1625-8.*
2. *Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit: Critical Care Medicine. enero de 2013;41(1):263-306.*
3. *Obesidad y sobrepeso [Internet]. [citado 3 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight*
4. *Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes. septiembre de 2008;32(9):1431-7.*
5. *Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. Longo DL, editor. N Engl J Med. 19 de enero de 2017;376(3):254-66.*
6. *Anderson MR, Shashaty MGS. Impact of Obesity in Critical Illness. Chest. diciembre de 2021;160(6):2135-45.*
7. *La determinación social de la salud como herramienta de transformación hacia una nueva salud pública (salud colectiva) [Internet]. [citado 3 de noviembre de 2022]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-386X2013000400002*
8. *Health TLP. Tackling obesity seriously: the time has come. The Lancet Public Health. 1 de abril de 2018;3(4):e153.*
9. *Pai MP. Drug dosing based on weight and body surface area: mathematical assumptions and limitations in obese adults. Pharmacotherapy. septiembre de 2012;32(9):856-68.*
10. *Kairaitis K, Foster S, Amatoury J, Verma M, Wheatley JR, Amis TC. Pharyngeal mucosal wall folds in subjects with obstructive sleep apnea. Journal of Applied Physiology. 15 de marzo de 2015;118(6):707-15.*
11. *Lu Y, Van Bever HPS, Lim TK, Kuan WS, Goh DYT, Mahadevan M, et al. Obesity, asthma prevalence and IL-4: Roles of inflammatory cytokines, adiponectin and neuropeptide Y. Pediatr Allergy Immunol. septiembre de 2015;26(6):530-6.*
12. *Unterborn J. Pulmonary Function Testing in Obesity, Pregnancy, and Extremes of Body Habitus. Clinics in Chest Medicine. diciembre de 2001;22(4):759-67.*
13. *Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. Journal of Applied Physiology. enero de 2010;108(1):206-11.*
14. *Hodgson LE, Murphy PB, Hart N. Respiratory management of the obese patient undergoing surgery. Journal of Thoracic Disease. 2015;7(5):10.*

15. *Mafort TT, Rufino R, Costa CH, Lopes AJ. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. Multidiscip Respir Med. diciembre de 2016;11(1):28.*
16. *Šteier J, Lunt A, Hart N, Polkey MI, Moxham J. Observational study of the effect of obesity on lung volumes. Thorax. agosto de 2014;69(8):752-9.*
17. *Imber DA, Pirrone M, Zhang C, Fisher DF, Kacmarek RM, Berra L. Respiratory Management of Perioperative Obese Patients. Respiratory Care. 1 de diciembre de 2016;61(12):1681-92.*
18. *Bazurro S, Ball L, Pelosi P. Perioperative management of obese patient: Current Opinion in Critical Care. diciembre de 2018;24(6):560-7.*
19. *Pépin JL, Timsit JF, Tamisier R, Borel JC, Lévy P, Jaber S. Prevention and care of respiratory failure in obese patients. The Lancet Respiratory Medicine. mayo de 2016;4(5):407-18.*
20. *Schetz M, De Jong A, Deane AM, Druml W, Hemelaar P, Pelosi P, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. Intensive Care Med. junio de 2019;45(6):757-69.*
21. *Telessy IG, Buttar HS. Obesity related alterations in pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs: emerging clinical implications in obese patients - part II. Adipobiology. 11 de mayo de 2018;9(0):39.*
22. *Shapiro BA, Warren J, Egol AB, Greenbaum DM, Jacobi J, Nasraway SA, et al. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: An executive summary. Critical Care Medicine. septiembre de 1995;23(9):1596-600.*
23. *Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med. 2002;30(1):23.*
24. *Payen JF, Auriant I, Bosson JL. Current Practices in Sedation and Analgesia for Mechanically Ventilated Critically Ill Patients. 2007;106(4):9.*
25. *Body Mass Index, BMI Calculator, Healthy BMI [Internet]. [citado 3 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/lose_wt/bmitools.htm*
26. *Programa de Psicología, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia, Palacios-Espinosa X, Pulido-Rozo J, Programa de Psicología, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia, Ramos-Zamudio D, Programa de Psicología, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia. Intervención interdisciplinaria del paciente con dolor en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI): Revisión de tema. revsal. 1 de abril de 2017;49(2):380-90.*
27. *Chanques G, Pohlman A, Kress JP, Molinari N, de Jong A, Jaber S, et al. Psychometric comparison of three behavioural scales for the assessment of pain in critically ill patients unable to self-report. Crit Care. 2014;18(5):R160.*

28. *Bender BG. Pain Control in the Intensive Care Unit: New Insight into an Old Problem. Am J Respir Crit Care Med. 1 de enero de 2014;189(1):9-10.*
29. *Ingrande J, Lemmens HJM. Anesthetic Pharmacology and the Morbidly Obese Patient. Curr Anesthesiol Rep. marzo de 2013;3(1):10-7.*
30. *Friesen JHP. Lean-scaled weight can be used to estimate blood volume for obese patients. Can J Anesth/J Can Anesth. noviembre de 2014;61(11):1059-60.*
31. *Lloret-Linares C, Lopes A, Declèves X, Serrie A, Mouly S, Bergmann JF, et al. Challenges in the Optimisation of Post-operative Pain Management with Opioids in Obese Patients: a Literature Review. OBES SURG. septiembre de 2013;23(9):1458-75.*
32. *Erstad BL, Barletta JF. Drug dosing in the critically ill obese patient—a focus on sedation, analgesia, and delirium. Crit Care. diciembre de 2020;24(1):315.*
33. *Members of the Working Party:, Nightingale CE, Margarson MP, Shearer E, Redman JW, Lucas DN, et al. Perioperative management of the obese surgical patient 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia. Anaesthesia. julio de 2015;70(7):859-76.*
34. *Wilhelm W, Kreuer S. The place for short-acting opioids: special emphasis on remifentanil. Critical Care. 2008;12(Suppl 3):S5.*
35. *Domi R, Laho H. Anesthetic challenges in the obese patient. J Anesth. octubre de 2012;26(5):758-65.*
36. *Kim TK, Obara S, Egan TD, The Remifentanil Pharmacokinetics in Obesity Investigators. Disposition of Remifentanil in Obesity. Anesthesiology. 1 de junio de 2017;126(6):1019-32.*
37. *Schug SA, Raymann A. Postoperative pain management of the obese patient. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. marzo de 2011;25(1):73-81.*
38. *Aantaa R, Tonner P, Conti G, Longrois D, Mantz J, Mulier JP. Sedation options for the morbidly obese intensive care unit patient: a concise survey and an agenda for development. Multidiscip Respir Med. diciembre de 2015;10(1):8.*
39. *Tarikçi Kiliç E. The Impact of Obesity on Sedation Related Outcomes of Advanced Endoscopic Procedures. North Clin Istanbul [Internet]. 2019 [citado 3 de noviembre de 2022]; Disponible en: https://www.journalagent.com/nci/pdfs/NCI-93763-RESEARCH_ARTICLE-TARIKCI_KILIC.pdf*
40. *Brill MJE, van Rongen A, Houwink API, Burggraaf J, van Ramshorst B, Wiezer RJ, et al. Midazolam Pharmacokinetics in Morbidly Obese Patients Following Semi-Simultaneous Oral and Intravenous Administration: A Comparison with Healthy Volunteers. Clin Pharmacokinet. octubre de 2014;53(10):931-41.*

41. *Hemphill S, McMenamin L, Bellamy MC, Hopkins PM. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. Br J Anaesth. abril de 2019;122(4):448-59.*
42. *Olmos M, Varela D, Klein F. ENFOQUE ACTUAL DE LA ANALGESIA, SEDACIÓN Y EL DELIRIUM EN CUIDADOS CRÍTICOS. Rev Med Clin Condes. 1 de marzo de 2019;30(2):126-39.*
43. *Johnson AL, Altshuler D, Schwartz DR, Papadopoulos J. Effect of obesity on propofol dosing requirements in mechanically ventilated patients in a medical intensive care unit. J Emerg Crit Care Med. noviembre de 2018;2:97-97.*
44. *Ramos R, Dosificación del propofol en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica. Estudio observacional de cohortes. Valencia 2015. http://hdl.handle.net/10550/51043*
45. *Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. Clin Pharmacokinet. agosto de 2017;56(8):893-913.*
46. *Reel B, Maani CV. Dexmedetomidine. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 3 de noviembre de 2022]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513303/*
47. *Khan BA, Guzman O, Campbell NL, Walroth T, Tricker JL, Hui SL, et al. Comparison and Agreement Between the Richmond Agitation-Sedation Scale and the Riker Sedation-Agitation Scale in Evaluating Patients' Eligibility for Delirium Assessment in the ICU. Chest. julio de 2012;142(1):48-54.*
48. *Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients: Reliability and Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). JAMA. 11 de junio de 2003;289(22):2983.*

CAPÍTULO 8

El Impacto del Sobrepeso y la Obesidad en la Función del Riñón

Dr. Christian Castro Bustamante

Resumen
La obesidad es un problema de salud pública mundial, considerada por muchos como una de las pandemias no transmisibles del siglo 20, su presencia incrementa el riesgo de presentar otras enfermedades como son cardiovasculares, metabólicas en la población, elevando costos de atención. Sólo en Estados Unidos, se estima que 40% de la población tiene algún grado de sobrepeso u obesidad; representando un costo para el estado de 173 millones de dólares en 2019, según datos del CDC de dicho país. Este incremento de pacientes con obesidad a nivel mundial, determina que actualmente el 20-30% de los pacientes atendidos en la terapia intensiva estén en la categoría de sobre peso u obesidad, de ahí que es indispensable conocer los cambios fisiopatológicos que esta enfermedad provoca en estos pacientes, para poder brindar una mejor atención. La definición de sobrepeso y obesidad por parte de la OMS, es el desbalance positivo de calorías consumidas por los pacientes, con incremento sobre todo de la grasa blanca a nivel visceral. Siendo esta la responsable de que estos pacientes presenten un estado proinflamatorio de baja intensidad, pero persistente, que provocará cambios a nivel de todos los órganos del cuerpo; y en el caso del riñón, cambios mínimos en la morfología del glomérulo, inflamación y alteración del filtrado glomerular con acumulación de grasa a nivel renal, con esclerosis y fibrosis. Existe una asociación entre obesidad y la presentación de enfermedad renal crónica, siendo un factor de riesgo independiente para la misma, sin embargo, una vez que el daño renal se instaure, este paciente tiene menor riesgo de empeorar su enfermedad y progresar a terapia de sustitución renal, además de menor mortalidad. Este fenómeno se denomina la "paradoja de obeso". Esta misma asociación, entre obesidad y enfermedad renal crónica, también se observa en pacientes críticamente enfermos que presentan fallo renal agudo, siendo un factor predisponente en obesos. Sin embargo, aunque el fallo renal agudo en terapia intensiva es una condición de mortalidad independiente en pacientes no obesos, no se presenta así en pacientes con mayor IMC, considerándose que esto pueda deberse a mayores concentraciones de mediadores plasmáticos, estabilidad hemodinámica durante la terapia de sustitución renal, el tejido graso

funciona como un buffer para la toxicidad urémica. La obesidad es un factor de riesgo para presentación de la falla renal aguda en los pacientes críticamente enfermos, por lo que requiere un reconocimiento temprano ya sea por medio de biomarcadores nuevos y marcadores clásicos de la misma. Así mismo, minimizar la exposición a nefrotóxicos, optimizar la corrección hemodinámica de la depleción de líquidos, sin causar sobrecarga de líquidos y revaluación frecuente de la respuesta a estas intervenciones puede ayudar a reducir la lesión renal en estos pacientes

Abstract
Obesity is a global public health problem, considered by many as one of the non-infectious pandemics of the 20th century, its presence increases the risk of presenting other diseases such as cardiovascular, metabolic in the population, raising care costs. In the United States alone, it is estimated that 40% of the population is overweight or obese to some degree; representing a cost to the state of 173 million dollars in 2019, according to data from the CDC of that country. This increase in patients with obesity worldwide, determines that currently 20-30% of patients treated in intensive care are in the category of overweight or obesity, hence it is essential to know the pathophysiological changes that this disease causes in these patients, in order to provide better care. The definition of overweight and obesity by the WHO is the positive imbalance of calories consumed by patients, with an increase, above all, of white fat at the visceral level. This being responsible for these patients presenting a low-intensity, but persistent, proinflammatory state that will cause changes at the level of all the organs of the body; and in the case of the kidney, minimal changes in the morphology of the glomerulus, inflammation and alteration of the glomerular filtration with accumulation of fat at the renal level, with sclerosis and fibrosis. There is an association between obesity and the presentation of chronic kidney disease, being an independent risk factor for it, however, once kidney damage is established, this patient has a lower risk of worsen their disease and progress to renal replacement therapy, in addition to lower mortality. This phenomenon is called the "obese paradox". This same association between obesity and chronic kidney disease is also observed in critically ill patients with acute kidney failure, being a predisposing factor in obese patients. However, although acute renal failure in intensive care is an independent mortality condition in non-obese patients, it does not occur in patients with higher BMI, considering that this may be due to higher concentrations of plasmatic mediators, hemodynamic stability during renal replacement, fatty tissue functions as a buffer for uremic toxicity. (8) Obesity is a risk factor for the presentation of acute renal failure in critically ill patients, so it requires early recognition either through new biomarkers and classic markers of it. Likewise, minimizing exposure to nephrotoxic agents, optimizing hemodynamic correction of fluid depletion, without causing fluid

overload, and frequent reassessment of the response to these interventions can help reduce kidney injury in these patients.

Introducción

La obesidad se ha transformado en un problema de salud pública mundial, considerada por muchos como una de las pandemias no infecciosas del siglo 20, ya que su incidencia representa incremento de enfermedades cardiovasculares, metabólicas en la población, elevando costos de atención. Sólo en Estados Unidos, se estima que 40% de la población tiene algún grado de sobrepeso u obesidad; representando un costo para el estado de 173 millones de dólares en 2019, según datos del CDC de dicho país. (1)

Este incremento de pacientes con obesidad a nivel mundial, determina también que dicha población también aumente en los servicios de salud, siendo así, que actualmente el 20-30% de los pacientes atendidos en la terapia intensiva estén en la categoría de sobre peso u obesidad, de ahí que es indispensable conocer los cambios fisiopatológicos que esta enfermedad provoca en estos pacientes, para poder brindar una mejor atención. (2) (3)

La definición de sobrepeso y obesidad por parte de la OMS, es el desbalance positivo de calorías consumidas por los pacientes, con incremento sobre todo de la grasa blanca a nivel visceral. Siendo esta la responsable de que estos pacientes presenten un estado proinflamatorio de baja intensidad, pero persistente, que provocará cambios a nivel de todos los órganos del cuerpo; y en el caso del riñón, cambios mínimos en la morfología del glomérulo, inflamación y alteración del filtrado glomerular con acumulación de grasa a nivel renal, con esclerosis y fibrosis. (4) (5) (6)

Existe una asociación entre obesidad y la presentación de enfermedad renal crónica, siendo un factor de riesgo independiente para la misma, sin embargo, una vez que el daño renal se instaura, este paciente tiene menor riesgo de empeorar su enfermedad y progresar a terapia de sustitución renal, además de menor mortalidad. Este fenómeno se denomina la "paradoja de obeso". (7)

Esta misma asociación, entre obesidad y enfermedad renal crónica, también se observa en pacientes críticamente enfermos que presentan fallo renal agudo, siendo un factor predisponente en obesos. Sin embargo, aunque el fallo renal agudo en terapia intensiva es una condición de mortalidad independiente en pacientes no obesos, no se presenta así en pacientes con mayor IMC, considerándose que esto pueda deberse a mayores concentraciones de mediadores plasmáticos, estabilidad hemodinámica durante la terapia de sustitución renal, el tejido graso funciona como un buffer para la toxicidad urémica. (8)

El IMC y Su definición de obesidad

La organización mundial de la salud (OMS) define el sobrepeso y la obesidad como la condición donde existe un exceso o acumulación de

grasa en el cuerpo y que se considera como un factor de riesgo importante para la aparición de enfermedades cardiovasculares y/o metabólicas. Teniendo diferentes puntos de cohorte entre sobrepeso (>25 kg/m2), obesidad (>30 kg/m2) y obesidad mórbida (>40 kg/m2). (4)

El incremento del porcentaje de grasa corporal es un factor de riesgo importante para enfermedades no infecciosas, como son problemas cardiovasculares como hipertensión arterial, cardiopatía isquémica o aterosclerosis; así como problemas metabólicos como la Diabetes Mellitus tipo 2.

Esta definición por parte de la OMS, está determinada de manera simplificada por el índice de masa corporal (IMC), sin embargo, se puede desestimar o sobrestimar la magnitud real de obesidad, ya que dependerá de la talla del paciente y la cantidad de masa muscular magra que tenga una persona. Teniendo en cuenta estos datos, podría existir una persona que según su IMC se encuentra en sobrepeso u obesidad, pero si existe disminución de la masa muscular hablaríamos de una obesidad sarcopénica (gráfico 1); mientras tanto si el incremento del peso corresponde a mayor masa muscular, en estos casos el uso del IMC no se podría utilizar para valoración de riesgo cardiovascular, como se determinó en el estudio de Shaw 2006 (9) (10).

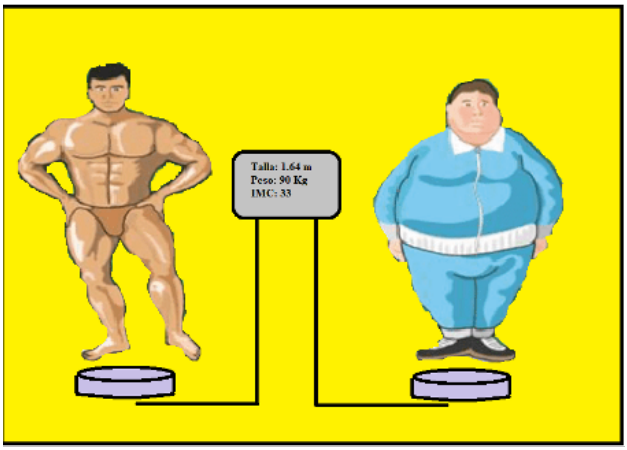


Gráfico 1. Diferencia entre obesidad sarcopénica e incremento de masa muscular

Además, hay que tener en cuenta que el incremento de la grasa visceral en relación a la grasa subcutánea abdominal (gráfico 2) tiene mayor efecto metabólico activo, ya que a través de la secreción de adipocinas provoca resistencia a la insulina y daño endotelial, ergo las enfermedades antes descritas. (11)

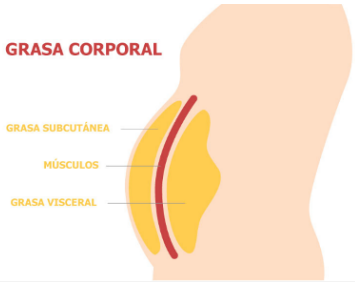


Gráfico 2. Diferencia entre grasa visceral y grasa subcutánea abdominal.

La asociación de lo antes descrito, es decir, la disminución de la masa muscular, asociado al incremento de la grasa visceral abdominal determinará la producción de hipertensión, diabetes mellitus, cambios hormonales (síndrome metabólico); y este conglomerado de cambios fiopatológicos generarán un mayor riesgo de presentar daño renal agudo en el paciente críticamente enfermo, o su efecto de las mismas en el tiempo para desarrollar un daño crónico del mismo. (12) (13)

Fisiopatología de la enfermedad renal en el paciente obeso
Cambios metabólicos y resistencia a la insulina
La obesidad es una enfermedad metabólica, que no tiene un tratamiento específico y se caracteriza por el desbalance en la dieta del paciente, con un exceso de grasas y carbohidratos que provocará acumulación en los adipocitos blancos como triglicéridos, teniendo un papel fundamental en la fisiopatología del daño endotelial, resistencia a la insulina y el incremento de la inflamación que determinará finalmente afectación del glomérulo. (5) (14) (15)
Este aumento de los adipocitos de la grasa blanca, aumentará la secreción de varias moléculas, entre estas, tenemos: lectina, adiponectina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), proteína monocítica quimostática-1 (MCP-1); esto, provocará que exista un estado inflamatorio continuo en el paciente obeso. (15) (16)
Este estado inflamatorio conjuntamente con el desbalance energético positivo por la alteración de los sistemas reguladores del hambre promoverá finalmente resistencia a la insulina e hiperinsulinismo, que incluso antes de que se presente la diabetes se ha demostrado una asociación entre hiperinsulinismo y enfermedad renal (17) (18). La hiperinsulinemia estimulará al crecimiento de las células mesangiales y provocará hipertrofia glomerular, además de alteración de los receptores de insulina, esto asociado al incremento de citoquinas inflamatorias, sobre todo el TNF-α, que serán corresponsables de la producción de la alteración de la función glomerular. En esta misma línea, la afectación de los receptores de insulina, tendrá efectos deletéreos en la función de los

podocitos y finalmente determinarán albuminuria, incremento de la matriz glomerular, disminución de la producción de óxido nítrico (NO), incremento de la actividad de la angiotensina II; y esto a su vez, hiperfiltración y glomeruloesclerosis, siendo el punto final de la enfermedad renal inducida por obesidad. Cabe recalcar que, para este punto, el paciente ya podría presentar afectaciones cardiovasculares (HTA) y metabólicas (Diabetes mellitus) ya instauradas. (16) (6)
Sin embargo, no podemos dejar a un lado el rol de los ácidos grasos libres (ceramida) y su efecto sobre los transportadores de glucosa GLUT4, acumulación de adipocitos a nivel renal que contribuirán a la resistencia a la insulina (gráfico 3). (19)

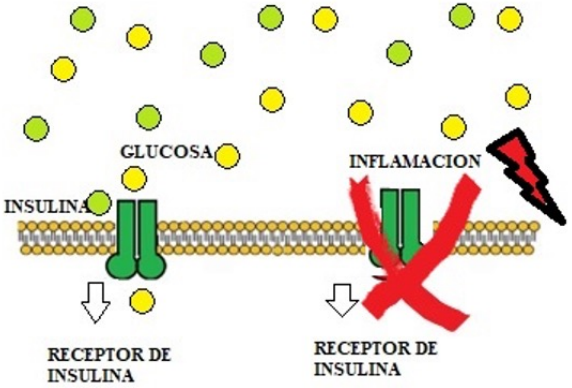


Gráfico 3. Resistencia a la insulina por alteración de los receptores IRS

En resumen, la resistencia a la insulina es el punto clave de la fisiopatología de la enfermedad renal en el obeso, sin embargo, se asocian otros problemas que también contribuirán a empeorar la falla renal como son el incremento de la presión glomerular, mayor reabsorción de sodio por glomerulomegalia y esclerosis focalizada, incremento de la acción de la angiotensina II, lo cual, inducirá predisposición a enfermedades sistémicas antes descritas; y se ha demostrado que esta asociación disminuirá la función renal de manera crónica. (16)
Existe una asociación entre obesidad y la presentación de enfermedad renal crónica, siendo un factor de riesgo independiente para la misma, sin embargo, una vez que el daño renal se instaure, este paciente tiene menor riesgo de empeorar su enfermedad y progresar a terapia de sustitución renal, además de menor mortalidad. Este fenómeno se denomina la "paradoja de obeso". (7)
En pacientes críticamente enfermos, la obesidad es también un factor predisponente de fallo renal agudo. Pero así mismo, se evidencia esta "paradoja de la obesidad"; y estos pacientes tienen menor mortalidad en

comparación con aquellos que no son obesos, considerándose que esto pueda deberse a mayores concentraciones de mediadores plasmáticos, estabilidad hemodinámica durante la terapia de sustitución renal, el tejido graso funciona como un buffer para la toxicidad urémica. (8)

El papel de la inflamación en la función renal del paciente obeso

La rápida producción de tejido adiposo blanco genera una respuesta inflamatoria sostenida secundaria a adipocinas proinflamatorias, siendo el mediador más importante el TNF- α, lo cual provocará infiltración de macrófagos, esto, en modelos experimentales en animales y humanos, se ha determinado que genera un circulo vicioso de mayor inflamación y acumulación de grasa, luego de lo cual ocurre un desbalance entre las adipocinas proinflamatorias y antinflamatorias. Por lo que se puede decir, que en el paciente obeso se mantendrán elevadas moléculas como TNF- α, la interleucina 1β y MPC-1 y disminuirán otras como la adiponectina, lo cual modulará la actividad de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK), suprimiendo la oxidación de ácidos grasos, incrementando el estrés oxidativo y provocando resistencia a la insulina. (20) (15) (21)

La proteína AMPK es un complejo heterotrimérico constituido por las subunidades a (a1 y a2), la activación de la misma se produce como respuesta a la disminución de energía en la célula, los niveles de ATP disminuyen, lo que genera un aumento de AMP, que se une a la proteína AMPK lo que facilita que sea fosforilada por otras cinasas y la vuelve menos susceptible a la actividad de las fosfatasas. La actividad de AMPK tiene un papel importante en la regulación entre el almacenamiento y uso de los metabolitos. Cuando el organismo entra en estado de ayuno, disminuyendo los niveles tanto de ATP y de NADH, ocasiona que aumente tanto la concentración de ADP, AMP y NAD+ promoviendo en ese momento que en la célula se inicien procesos catabólicos, movilizando al glucógeno y los triacilgliceroles almacenados. La disminución de la actividad de esta proteína induce resistencia a la insulina (gráfico 4). (21)

Gráfico 4. Efecto de la inhibición de AMPK

Contrario a lo que se pensaba antes, se considera que el tejido adiposo no tiene solo una función de almacenamiento de energía, sino que también esta en relación con los sistemas de regulación de la saciedad y actividad inmune. Se tiene evidencia, en diferentes estudios que existe una relación entre obesidad e incremento de citoquinas proinflamatorias, se ha reportado que el tejido adiposo de pacientes con enfermedad renal terminal presenta una mayor cantidad de citocinas proinflamatorias TNF-α y MCP-1 y un aumento de la infiltración de macrófagos. (22)

Finalmente, estos cambios antes descritos generarán acumulación de grasa a nivel de hígado, musculo esquelético y riñones. En riñones, se ha evidenciado, en diferentes estudios experimentales, la acumulación significativa de lípidos a nivel renal y perirrenal, con disfunción tubular. Es así que, en modelos murinos se ha determinado que una dieta rica en grasas puede provocar depósitos de grasa ectópica en el riñón. (23) (24) En otro, revelaron una acumulación significativa de lípidos en las células tubulares proximales vacuoladas junto con un borde en cepillo alterado, niveles elevados de nitrotirosina y NOX4 que sugieren disfunción tubular. (16) (25)

La asociación, tanto de, un proceso inflamatorio sostenido conjuntamente con alteración de vías metabólicas intracelulares como disfunción de la AMPK, entre otras alteraciones antes mencionadas, terminaran provocando la activación tanto del factor del crecimiento transformador beta (TGF-β) y el factor inducido por hipoxia 1 (HIF-1 α), con el subsecuente incremento de la matriz extracelular proteica y grasa del riñón y su transformación en fibras de colágeno tipo I y IV, fibronectina (cambios histológicos de los glomérulos en gráfico 5). (26)

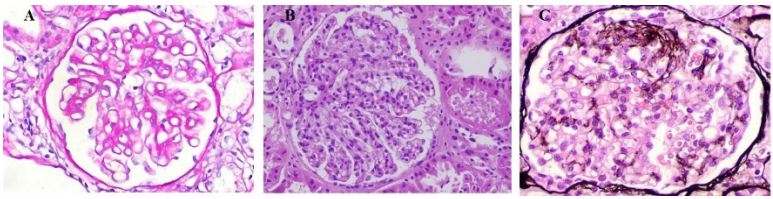


Gráfico 5. Cambios histológicos en el glomérulo. A. Glomérulo normal, B. Glomerulomegalia, C. Glomerulomegalia y esclerosis focal.

Falla renal aguda en el paciente críticamente enfermo

Como se mencionó anteriormente, los pacientes obesos ya presentan cambios en el filtrado y morfología del glomérulo, además que muchos pacientes obesos también expresan enfermedades como la Diabetes Mellitus tipo 2 y la Hipertensión arterial, lo cual los hace susceptibles a presentar fallo renal agudo durante la enfermedad crítica. (27)

Los mecanismos subyacentes no se han establecido por completo, pero además de las comorbilidades asociadas con la obesidad y el daño renal previo, así como, efectos endocrinos del tejido adiposo pueden desempeñar un papel. Los factores de riesgo adicionales de falla renal relacionados con la obesidad incluyen aumentos en la presión venosa central y la presión intraabdominal. (28)

Así mismo como se mencionó previamente, "la paradoja de obeso" es observada también en los pacientes con fallo renal agudo, teniendo menor mortalidad que los pacientes no obesos. Pero muchos autores consideran que esto ocurre como parte de un error estadístico (sobre todo por ser estudios retrospectivos, sin ajuste de variables confusoras), además de que se considera, que no se determinó la cantidad de masa muscular en cada paciente, un limitante del IMC. Sin embargo, un estudio prospectivo realizado por Natália Tomborelli en 2020, con el fin de realizar pruebas al pie de la cama para evaluar el estado nutricional de los pacientes con enfermedad renal crónica con y sin diálisis, informó que todos los pacientes con enfermedad renal, con el tiempo presentaron mayor sarcopenia, pero aquellos que mantuvieron el IMC normal o elevado tuvieron una menor mortalidad que aquellos que disminuyeron IMC. Aunque, el estudio no fue realizado con el objetivo de corroborar o desestimar la paradoja antes mencionada, se puede exponer que existe una relación inversa entre obesidad/fallo renal y mortalidad. (29) (30) (31)

La definición de falla renal aguda por criterios AKIN y anteriormente RIFLE, aunque basados en aspectos fisiopatológicos, por la cantidad de orina eliminada, no es el mejor marcador para determinar tempranamente fallo renal; y peor aún en pacientes obesos. Esto se debe al biotipo de estos, por lo que se recomienda utilizar el peso ajustado para determinación de diuresis horaria, incluso la European Renal Best Practice (ERBP) sugieren utilizar el peso ideal. (32) En lo que respecta a la creatinina, se ha visto que en pacientes obesos con SDRA, incrementos de los niveles de creatinina presentan mayor mortalidad, por lo que los niveles de creatinina sérica serian una buena herramienta para diagnostico siempre y cuando se tenga la creatinina basal antes de la enfermedad crítica; no obstante, los pacientes obesos tienen niveles más altos de creatinina sérica, compensado con mayores niveles de creatinina urinaria debido a hiperfiltración. Finalmente, la elevación patológica de la creatinina se producirá cuando al menos el 50% de las nefronas se han perdido. (33) (34)

En el mismo contexto, la determinación de algunos biomarcadores como son NGAL (lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos), KIM-1 (molécula de daño renal 1), Cistatina C. (31) En los estudios realizados en pacientes no obesos la elevación de estos, son parámetros importantes para

determinar peor pronóstico más no diagnóstico y en obesos no se ha determinado su utilidad. No obstante, en la población pediátrica y pre púber con obesidad si se ha demostrado utilidad para diagnostico precoz de falla renal aguda, sobre todo medición de KIM-1. (35) (36) Un metaanálisis realizado en 2020 determinó que, de estos biomarcadores, KIM-1 urinario tuvo SROC de 0.90, con sensibilidad 86% y especificidad de 84%, seguido de NGAL urinario y NGAL en sangre. (37)

La obesidad es un factor de riesgo para presentación de la falla renal aguda en los pacientes críticamente enfermos, por lo que requiere un reconocimiento temprano ya sea por medio de biomarcadores nuevos y marcadores clásicos de la misma. Así mismo, minimizar la exposición a nefrotóxicos, optimizar la corrección hemodinámica de la depleción de líquidos, sin causar sobrecarga de líquidos y revaluación frecuente de la respuesta a estas intervenciones puede ayudar a reducir la lesión renal en estos pacientes.

Conclusiones

La definición de sobrepeso y obesidad tiene aplicación clínica, pero con el limitante de que no puede estimar la masa muscular, ni tampoco el porcentaje de grasa visceral.

La obesidad es una enfermedad que provoca cambios sistémicos caracterizados por inflamación continua y alteración del sistema inmune.

La fisiopatología de la nefropatía del obeso tiene que ver con el incremento de citoquinas inflamatorias, sobre todo TNF-α, por parte de la grasa blanca visceral; y a su vez cambios microscópicos en los glomérulos que terminarán en fibrosis. Así como la predisposición a enfermedades sistémicas como la hipertensión y diabetes.

El diagnostico temprano de falla renal aguda en el obeso es un reto, teniendo en cuenta los parámetros clásicos. Pero existen nuevos biomarcadores que podrían ser de mucha ayuda.

La obesidad es un factor de riesgo para presentación de la falla renal aguda en los pacientes críticamente enfermos.

Se debe evitar situaciones que puedan empeorar el daño renal que el obeso presenta per se.

A pesar de que la obesidad es un factor de riesgo para presentar falla renal aguda y enfermedad renal crónica, una vez instaurada el trastorno, los pacientes tienen menor mortalidad (paradoja del obeso).

Bibliografia

1. *Centers for disease control and prevention. Adult Obesity Facts. 2017. 2022 Aug; 20(https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html#:~:text=The%20obesity%20prevalence%20was%2039.8,adults%20aged%2060%20and%20older.).*
2. *Sakr Y AIea. Being overweight is associated with greater survival in ICU patients: results from the intensive care over nations audit. Crit Care Med. 2015 Diciembre; 43(12).*
3. *De Jong A VDea. Medical versus surgical ICU obese patient outcome: a propensity-matched analysis to resolve clinical trial controversies. Crit Care Med. 2018 Abril; 46(4).*
4. *OMS. PROYECTOS DE RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA. Documento de debate de la OMS. 2021 Agosto.*
5. *Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity, Obesity and Lipotoxicity. In Cham , editor. Obesity and Lipotoxicity.: Springer; 2017. p. 345-346.*
6. *Welsh GI ea. Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function. Cell Metab. 2010 Octubre; 6(12).*
7. *Vareldzis Rea. The Incidence and Pathophysiology of the Obesity Paradox: Should Peritoneal Dialysis and Kidney Transplant Be Offered to Patients with Obesity and End-Stage Renal Disease?. Curr Hypertens Rep. 2018 Julio; 26(20).*
8. *Mehmet Süleyman Sabaz SAea. The effect of body mass index on the development of acute kidney injury and mortality in intensive care unit: is obesity paradox valid? Renal. 2021 diciembre; 43(1).*
9. *Batsis JA VD. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. Nat Rev Endocrinol 14:513–537. 2018 Septiembre; 14(9).*
10. *Shaw I SB. Consequence of resistance training on body composition and coronary artery disease risk. Cardiovasc J S Afr. 2006 Junio; 17(3).*
11. *Neeland IJ PPDJ. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. Circulation 137. 2018 Marzo; 137(13).*
12. *Rhee CM ASKZK. The dual roles of obesity in chronic kidney disease: a review of the current literature. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2016 Mayo; 25(3).*
13. *Lu JL MMNAea. Association of age and BMI with kidney function and mortality: a cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Septiembre; 3(9).*
14. *Roberts-Toler C,OBTaCAM. Diet-induced obesity causes insulin resistance in mouse brown adipose tissue. Obesity. 2015 Septiembre; 23(9).*
15. *Saltiel AR OJ. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. J Clin Invest. 2017 Enero; 127(1).*

16. *Declèves AE SK. Obesity and kidney disease: differential effects of obesity on adipose tissue and kidney inflammation and fibrosis. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015 Enero; 24(1).*
17. *Whaley-Connell A SJR. Insulin Resistance in Kidney Disease: Is There a Distinct Role Separate from That of Diabetes or Obesity. Cardiorenal Med. 2018 Diciembre; 8(1).*
18. *Adeva-Andany ea. Insulin resistance underlies the elevated cardiovascular risk associated with kidney disease and glomerular hyperhyperfiltration. Rev. Cardiovasc. Med. 2020 Marzo; 21(1).*
19. *Milán CR MGNMLSea. El tejido adiposo, ¿solo un almacén de energía?. Rev Fac Med UNAM. 2022 Octubre; 65(3).*
20. *Lee BT ea. Association of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6 with chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2015 Mayo; 30(16).*
21. *Desjardins EM,SGR. Emerging Role of AMPK in Brown and Beige Adipose Tissue (BAT): Implications for Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. Curr Diab Rep. 2018 Agosto; 17(18).*
22. *Ashraf H,LBA,AD,&WAI. Evaluation of Proinflammatory Cytokines in Obese vs Non-obese Patients with Metabolic Syndrome. Indian journal of endocrinology and metabolism. 2018 diciembre; 22(6).*
23. *Decleves AE ea. Regulation of lipid accumulation by AMP-activated kinase [corrected] in high fat diet-induced kidney injury. Kidney Int. 2017 septiembre; 92(3).*
24. *Gu W YLea. Pterostilbene, a Resveratrol Derivative, Improves Ectopic Lipid Deposition in the Kidneys of Mice Induced by a High-Fat Diet. Kidney Blood Press Res. 2022 junio; 47(8).*
25. *Martin-Taboada M VBRMGG. From Obesity to Chronic Kidney Disease: How Can Adipose Tissue Affect Renal Function? Nephron. 2021 abril; 145(6).*
26. *Liu M NXLRYZYXSSQQ. Signalling pathways involved in hypoxia-induced renal fibrosis. J Cell Mol Med. 2017 enero; 21(7).*
27. *Druml W MBSEBPMP. Impact of body mass on incidence and prognosis of acute kidney injury requiring renal replacement therapy. Intensive Care Med. 2015 julio; 36(7).*
28. *Danziger J ea. Obesity, acute kidney injury, and mortality in critical illness. Crit Care Med. 2016 febrero; 44(2).*
29. *Bellafronte NT SGVPLCPCG. Bed-side measures for diagnosis of low muscle mass, sarcopenia, obesity, and sarcopenic obesity in patients with chronic kidney disease under non-dialysis-dependent, dialysis depend and kidney transplant therapy. PLOS ONE 15. 2020 noviembre; 15(11).*
30. *Schiffl. Obesity and the Survival of Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury: A Paradox within the Paradox? Kidney Dis (Basel). 2020 enero; 6(1).*
31. *Kalantar-Zadeh K RCea. The Obesity Paradox in Kidney Disease:*

How to Reconcile it with Obesity Management. Kidney Int Rep. 2017 febrero; 2(2).

32. *Schiffl H LS. Obesity, acute kidney injury and outcome of critical illness. Int Urol Nephrol. 2017 marzo; 49(3).*
33. *López-Martínez M,LLS,MEea. The estimation of GFR and the adjustment for BSA in overweight and obesity: a dreadful combination of two errors. Int J Obes. 2020 mayo; 44(5).*
34. *Chang AR ZW. Kidney Function in Obesity—Challenges in Indexing and Estimation. Advances in Chronic Kidney Disease,Volume 25. 2018 enero; 25(1).*
35. *Özlem Bostan Gayret ea. Are there any new reliable markers to detect renal injury in obese children? Renal Failure, 40. 2018 noviembre; 40(1).*
36. *Elsawy S,NA,MM,HR. Is urinary kim-1 a better biomarker than its serum value in diagnosis of Acute Kidney Injury disease? Medicine Updates. 2020 enero; 1(1).*
37. *Xie Y HPZJea. Biomarkers for the diagnosis of sepsis-associated acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. Annals of Palliative Medicine. 2021 abril; 10(4).*

CAPÍTULO 9

Ventilación en el Paciente Obeso, Estado del Arte

Dr. Gustavo Velarde
Dra. Ana Godoy
Dra. María Godoy

Resumen
La obesidad es una enfermedad creciente, aceptada ya como epidemia con prevalencias de 25% en países desarrollados, es un importante factor de riesgo para complicaciones mayores, morbilidad y mortalidad relacionada con los procedimientos de intubación y ventilación en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Esta revisión narrativa presenta el impacto de la obesidad en el sistema respiratorio y da puntos clave para optimizar el manejo de la vía aérea, la ventilación mecánica invasiva y no invasiva en pacientes con obesidad en la UCI. Se debe optimizar primero la posición del cuerpo con la posición de Trendelenburg inversa o la posición sentada. La ventilación no invasiva (VNI) se considera la terapia de primera línea en pacientes con obesidad que tienen insuficiencia respiratoria aguda postoperatoria. La preoxigenación con presión positiva antes del procedimiento de intubación es el método de referencia. El uso de videolaringoscopia debe ser considerado por intensivistas adecuadamente entrenados, especialmente en pacientes con varios factores de riesgo. Sobre la ventilación mecánica en pacientes con y sin dificultad respiratoria aguda (SDRA) el uso de bajo volumen tidal (6 ml/kg de peso corporal) y moderado a alto PEEP titulado de ser posible, con cuidadosa maniobra de reclutamiento en pacientes seleccionados. El posicionamiento prono es una terapéutica de elección en pacientes con SDRA grave y obesidad. Se debe considerar la VNI profiláctica después de la extubación para evitar reintubación. Aún queda por definir si la obesidad paradójica son fenotipos de esta población, si la medición seriedad de la presión intra abdominal y transplumonar pudiesen personalizar el manejo.

Abstract
Obesity is a growing disease, already accepted as an epidemic with a prevalence of 25% in developed countries, it is an important risk factor for major complications, morbidity and mortality related to intubation and ventilation procedures in the intensive care unit (ICU). This narrative review presents the impact of obesity on the respiratory system and gives key points to optimize airway management, invasive and non-invasive mechanical ventilation in obese patients in the ICU. The body position

should first be optimized with the reverse Trendelenburg position or the sitting position. Noninvasive ventilation (NIV) is considered the first-line therapy in obese patients who have postoperative acute respiratory failure. Positive-pressure preoxygenation before the intubation procedure is the gold standard. The use of videolaryngoscopy should be considered by adequately trained intensivists, especially in patients with various risk factors. On mechanical ventilation in patients with and without acute respiratory distress (ARDS) the use of low tidal volume (6 mL/kg body weight) and moderate to high titrated PEEP if possible, with careful recruitment maneuver in selected patients. Prone positioning is a treatment of choice in patients with severe ARDS and obesity. Prophylactic NIV should be considered after extubation to avoid reintubation. It remains to be defined if paradoxical obesity are phenotypes of this population, if the serious measurement of intra-abdominal and transplumonary pressure could personalize management.

Abreviaturas
OMS = Organización Mundial de salud, IMC = índice de masa corporal, TC = tomografía computarizada, V/Q ventilación/perfusión, WOB = trabajo respiratorio, CRF capacidad residual funcional, CPT = capacidad pulmonar total, SDRA = Síndrome de distrés respiratorio severo, UCI = Unidad de cuidado intensivo, SatO2 = saturación de oxígeno por oximetría de pulso, VNI = Ventilación no invasiva, PS = Presión soporte, (PaO2/ FiO2) = Proporción de la presión arterial de oxígeno y la fracción de inspiración oxígeno, MR = maniobra de reclutamiento.

Introducción
Obesidad
La obesidad es una enfermedad causada por el exceso y/o la distribución anormal del tejido graso, siendo parte del desarrollo y progreso de enfermedades crónicas relacionadas con la inflamación y la disfunción metabólica, una condición altamente prevalente, que se ha convertido en una epidemia mundial con prevalencia que van aumentando tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo. En 2020 en los Estados Unidos de América se reportó una prevalencia de (36%) y en Australia (30%), con un incremento esperado en EE. UU. de hasta un 50 % para 2030, mientras que los países europeos tienen prevalencia entre 20 y 30%.(1)
La clasificación de la OMS define obesidad como un IMC igual o superior a 30 kg/m2 es la medida utilizada en la mayoría de los estudios de cuidados críticos, en parte debido a su relativa simplicidad y disponibilidad en registros hospitalarios.
La validez del IMC como una métrica ideal de la obesidad ha sido cuestionado porque no toma en cuenta bien las diferencias en la composición del cuerpo (por ejemplo, masa sólida sin grasa, masa de agua

extra e intracelular, visceral vs masa adiposa subcutánea).(2)
La relación cintura-cadera, diámetro sagital del abdomen y estudios de imagen como la tomografía computarizada (TC) y la absorciometría de rayos X de energía dual reflejan mejor la composición corporal. Estas medidas se utilizan cada vez más en pacientes ambulatorios y en algunos casos se encontró que tenían asociaciones más fuertes que el IMC en los resultados de los pacientes.(3)

Genética
No todas las personas expuestas a los entornos urbanos y rurales prevalentes se vuelven obesas, lo que sugiere la existencia de mecanismos genéticos subyacentes que operan a nivel individual. Aunque las estimaciones varían, los estudios de gemelos, familias y adopción muestran que la tasa de heredabilidad del IMC es alta, oscilando entre 40 y 70%.(4) Once casos raros se reconocen como formas de obesidad monogénicas incluida la deficiencia de los receptores de leptina y melanocortina-4 que se expresan principalmente en el hipotálamo y están implicados en los circuitos neurales que regulan la homeostasis energética.
Además, se han identificado más de 300 loci en estudios de asociación en todo el genoma, aunque en conjunto estos loci representan menos del 5% de la variación individual en los rasgos de adiposidad.(5) La evidencia más destacada que usa este enfoque son las variantes del gen FTO; personas que lleven uno o dos ejemplares del alelo de riesgo tiene un aumento de 2 a 3 kg en peso en comparación con las personas sin copias del alelo.(5)

Balance energético
Los genes y el ambiente interactúan en un complejo sistema que regula el balance energético, vinculando varios procesos fisiológicos. Dos conjuntos de neuronas en el núcleo arcuato hipotalámico al ser inhibidas o excitadas por las hormonas neuro peptídicas circulantes controlan el equilibrio energético mediante la regulación de la ingesta de alimentos y el gasto energético.
El balance energético a corto y largo plazo se controla a través de una red coordinada de mecanismos y señales periféricas que surgen del microbioma y de las células dentro del tejido adiposo del estómago, páncreas y otros órganos. Las regiones del cerebro fuera del hipotálamo que contribuyen a la regulación del balance de energía a través de la entrada de señales sensoriales son los relacionados con: procesos cognitivos, el hedónico, el consumo de alimentos, la memoria y la atención.(6)

Efectos metabólicos
Los adipocitos sintetizan hormonas y adipocinas (proteínas de señalización celular). Las tasas de secreción y sus efectos están influenciados por la distribución y cantidad de tejido adiposo presente. La secreción excesiva

de adipoquinas proinflamatorias por adipocitos y macrófagos dentro del tejido adiposo conduce a un estado inflamatorio sistémico de bajo grado en algunas personas con obesidad.(7)
Además de encontrarse en el tejido adiposo, los lípidos también se encuentran en los liposomas, pequeños orgánulos citoplasmáticos en las proximidades de las mitocondrias en muchos tipos de células. Por ejemplo, el exceso de adiposidad conlleva a un mayor deposito en los liposomas de los hepatocitos (esteatosis), formando grandes vacuolas que acompañan una serie de estados patológicos, incluida la enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis y cirrosis.(8)
La acumulación excesiva de intermediarios lipídicos (por ejemplo, ceramidas) en algunos tejidos no adiposos pueden provocar lipotoxicidad con disfunción celular y apoptosis.(7) Los niveles elevados de ácidos grasos libres, citocinas inflamatorias e intermediarios lipídicos en los tejidos no adiposos contribuyen a la alteración en la señalización y al estado de resistencia a la insulina presente en muchos pacientes con sobrepeso u obesos.(9) La resistencia a la insulina también está fuertemente relacionada con exceso de tejido adiposo intraabdominal.
La hiperactividad crónica del sistema nervioso simpático está presente en algunos pacientes con obesidad y puede explicar en parte múltiples procesos fisiopatológicos, incluyendo alta presión arterial, enfermedades cardíacas, accidentes cerebrovasculares y enfermedades renales crónicas (Gráfico 1).

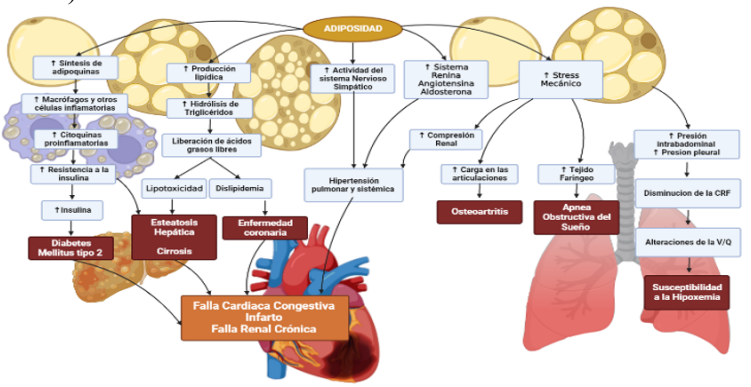


Gráfico 1.- Fisiopatología de la adiposidad como factor de riesgo para enfermedades crónicas.

Fisiopatología pulmonar en el paciente obeso

El paciente obeso sobrelleva un aumento en el trabajo respiratorio (WOB) causada por el deterioro en el intercambio de gases (V/Q) originada en el colapso alveolar en zonas dependientes, ambas alteraciones disminuyen la reserva fisiológica del paciente frente a patologías respiratorias agudas o crónicas.

La obesidad genera cambios anatómicos, el exceso de grasa a nivel facial compromete el ajuste de máscaras faciales de ventilación, así como a nivel parafaríngeo podría colapsar la vía aérea llevando a un aumento de las resistencias. (10) Sin embargo, este incremento en las resistencias pudiese ser más bien por la disminución de los volúmenes pulmonares como lo entenderemos más adelante.
Adicionalmente, el exceso de grasa abdominal ocasiona un incremento de la presión intrabdominal desplazando el diafragma hacia arriba, así como de la línea basal de la presión pleural por el aumento de masa a nivel torácico(11), mecanismos que conllevan a incrementar el trabajo respiratorio por el mayor desplazamiento de los tejidos (abdominal, torácico y pulmonar) durante la inspiración, así como en el incremento de las resistencias debido a sus menores dimensiones.
Sin embargo, el cambio más consistente en la función pulmonar es la disminución del volumen de reserva espiratorio y la capacidad residual funcional (CRF) (12). La disminución de volumen pulmonar en reposo después de una espiración normal es de 10 -15% de la capacidad residual funcional (CRF) por cada aumento en el IMC de 5 kg/m2 (13), mientras que la capacidad pulmonar total (CPT) y los valores espirométricos suelen estar en rangos normales.
Además, el proceso es cíclico es decir las vías respiratorias pueden cerrarse en regiones pulmonares dependientes durante cada ciclo respiratorio, si bien esto se sabe desde hace muchos años, un cierre extenso hasta completo de las vías respiratorias ha sido demostrado durante los últimos años en pacientes obesos anestesiados (14), así como en pacientes de UCI en ventilación mecánica. Esto significa que se necesita cierta presión en las vías respiratorias para iniciar la inflación de los pulmones necesaria para abrir las unidades cerradas, fenómeno independiente de la PEEP interna ya que el cierre completo de las vías pudiera ser inicialmente más centrales que periféricas. (15)

La disminución en la ventilación será mayor cuanto más dure el cierre de las unidades respiratorias, si persisten cerradas como se puede ver durante la anestesia y muy probablemente en la UCI los alvéolos distales colapsarán debido a la absorción de gas (16). Cuanto mayor sea la concentración de oxígeno en el gas inspirado más rápido es el colapso, con oxígeno puro puede tardar unos minutos y mezclado con aire un par de horas.

La distribución desigual de la ventilación causada por el cierre de las vías respiratorias se producirá principalmente en las regiones pulmonares dependientes, con una redistribución hacia zonas no dependientes pobres en perfusión, pero aun ventiladas ocasionando un desajuste entre ventilación y perfusión. Ambos mecanismos impiden la oxigenación, así como incrementan el espacio muerto afectando la eliminación del dióxido de carbono (CO2) ocasionando un shunt extremo, la oxigenación se

mejora poco o nada al aumentar la concentración en el gas inspirado (17).
En resumen, el incremento de las presiones intraabdominal y pleural colapsan los alveolos en zonas dependientes, lo que conlleva a la disminución de la CRF, entrando en un proceso cíclico de cierre de las vías respiratorias centrales y periféricas, particularmente con frecuencias respiratorias altas, ocasionando disminución de la compliance pulmonar debido a una ventilación por debajo del punto de inflexión inferior de la curva inspiratoria presión volumen, además la combinación de zonas dependientes mal ventiladas con zonas no dependientes perfundidas, incrementan la alteración V/Q, ocasionando mayor riesgo de hipoxemia e hipercapnia en el paciente obeso. (18)
Además, en el paciente obeso existe heterogeneidad significativa tanto en la resistencia como en la compliance. Por lo tanto, la inflación o deflación no homogénea de los pulmones puede causar diferentes gradientes de presión dinámica entre regiones pulmonares lo que ocasiona flujos de aire interregionales conocidos como efecto pendelluft.
Los pacientes con obesidad no son un grupo homogéneo en cuanto a las modificaciones fisiológicas, nivel de obesidad y su distribución, siendo factores de confusión que deben tomarse en cuenta.
Finalmente es importante conocer también que el paciente obeso genera un aumento del trabajo respiratorio, Kress y col. demostraron que obesos mórbidos tenían un 60% más de consumo de oxígeno (VO2) que los pacientes con peso normal (19). El impulso neural también aumenta como un intento de compensar la ineficiencia de la carga ventilatoria, así como de los músculos respiratorios. Sin embargo, en el Síndrome de Hipoventilación este mecanismo compensatorio cae generando hipoxemia e hipercapnia (20) (Gráfico 2).

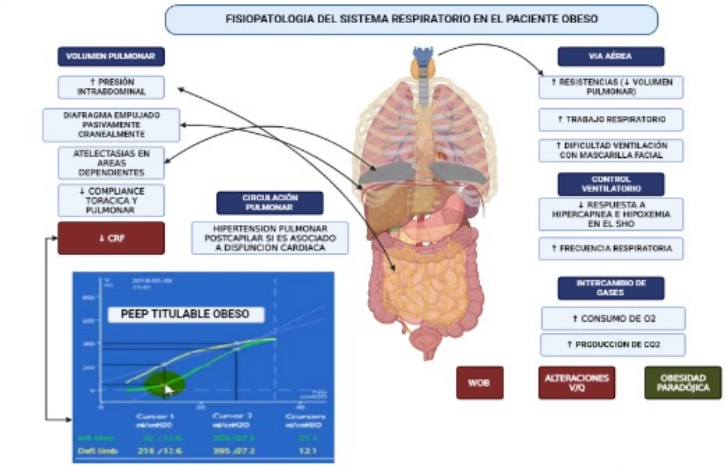


Gráfico 2.- Fisiopatología del sistema respiratorio en el paciente obeso.

Vía aérea en el obeso

Además de la modificación fisiopatológica del sistema respiratorio discutido anteriormente, los pacientes con obesidad tienen alteraciones morfológicas peculiares potencialmente asociadas con dificultades durante la ventilación con máscara y manejo de la vía respiratoria como: movilidad reducida del cuello, apertura de la boca, aumento del tamaño de los tejidos blandos de la faringe, conformación y posición desfavorables de la laringe, aumento de la circunferencia del cuello y disminución de la distancia tiromentoniana. (21) Además, los pacientes con obesidad tienen una alta incidencia de apnea obstructiva del sueño (22), que está directamente relacionada con las complicaciones que ocurren durante el manejo de la vía aérea de esta subpoblación de pacientes en estado crítico. (23)

La utilidad clínica del IMC para predecir dificultad en la intubación aun es cuestionable, la magnitud de esta relación sin embargo parece ser pequeña en la población en general y por definirse en la población de terapia intensiva. Un estudio de más de 90.000 pacientes daneses sometidos a intubación para cirugía mostró que la frecuencia de intubación difícil fue del 5,2% en la población general y de 6,4% en aquellos con un IMC igual o superior a 35 kg/m2. (24)

En poblaciones de UCI, las tasas de intubación difícil han oscilado entre 6,6 y 15%, evidencia limitada de un estudio de UCI relativamente pequeño (n = 206) mostró que en obesidad severa (IMC > 35 kg/m2) los pacientes tenían un mayor riesgo de dificultad intubación traqueal que los pacientes no obesos (15 vs. 6 %, respectivamente; P = 0,04). (25)

De gran preocupación es la susceptibilidad de pacientes obesos a desarrollar hipoxemia durante la intubación. Como ya se revisó el aumento en la presión pleural asociada con la obesidad genera atelectasias profundas, este mecanismo además profundiza la hipoxemia por las alteraciones de V/Q con la redistribución hacia zonas no dependientes producto del colapso alveolar. (26)

Juvin y col, demostraron que obesos (IMC > 35 kg/m2) sometidos a cirugía tuvieron significativamente menor valores de SatO2 (saturación de oxígeno por oximetría de pulso) durante intubación en comparación con pacientes con sobrepeso, a pesar de una pre oxigenación adecuada. (27)
Esta susceptibilidad a la hipoxemia puede tener mayor importancia en poblaciones de cuidados críticos, donde la incidencia global de hipoxemia severa (SatO2 80%) durante la intubación es del 20 al 25%. (28,29)
Para los médicos de cuidados intensivos parecería ser útil entender las estrategias de manejo para prevenir la hipoxemia, probadas en poblaciones quirúrgicas. Un Trendelenburg reverso a 300 o una posición de cabeza

arriba a 250 han demostrado cada uno como mejora la preoxigenación (PaO2) y otorga tiempos de apnea segura en pacientes con obesidad mórbida (30). Así como el uso de VNI con PS, PEEP, y un posterior reclutamiento a considerar sopesando riesgo beneficio.

Futier y col realizaron un ensayo controlado aleatorizado demostrando que el uso de ventilación no invasiva (VNI) durante la preoxigenación en pacientes obesos mejora la PaO2 antes, en el momento de, y después de la intubación, y que además de una maniobra de reclutamiento después la intubación resultó en un aumento aún mayor de la PaO2. (31)

Manejo de la vía aérea

La preoxigenación reduce el tiempo de apnea no hipóxica (duración de la apnea después de inducción anestésica durante la cual el paciente no tiene desaturación de oxígeno) en pacientes obesos (32). Con el uso de ventilación con bolsa-mascarilla como método de preoxigenación, la desaturación durante la intubación ocurre dentro de los 3 minutos en promedio, a veces menos de un minuto en casos severos de obesidad. Esto debido a la reducción del 69% del volumen al final de la espiración, que traduce una disminución de la CRF (33), para evitar esto se propone el uso de:

Ventilación no invasiva

Usar una PEEP de 10 cmH2O durante la preoxigenación es asociado con una reducción de atelectasias, mejora en la oxigenación y aumenta el tiempo de apnea sin hipoxemia en un minuto en promedio (34). Además, la preoxigenación con 5 min con VNI, asociando presión de soporte (PS) y PEEP, permite alcanzar una fracción exhalada de oxígeno (FeO2) > 90% más rápidamente (35). En otro estudio, el uso de VNI limitó la disminución del volumen pulmonar con una mejora sustancial en la oxigenación en comparación con los pretratamientos convencionales (31). Por lo tanto, el uso de NIV son la referencia en el paciente obeso como estrategia de preoxigenación.

Oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo

CNAF también se puede considerar para la preoxigenación de pacientes obesos, incluida la oxigenación apneica, lo que permite administrar oxigeno durante el período de apnea. Esto es particularmente importante en caso de intubación de secuencia rápida, donde el paciente obeso no recibe oxígeno entre la extracción de la máscara VNI y la colocación adecuada del tubo traqueal en la tráquea.

Posicionamiento

Una posición sentada durante la preoxigenación puede disminuir la limitación posicional del flujo y el atrapamiento de aire, en lo posible disminuir la formación de atelectasias y consecuentemente disminuir la

desaturación de oxígeno durante el procedimiento de intubación.

Intubación

La obesidad y el síndrome de apnea obstructiva, y a fortiori la combinación de ambos, son factores de riesgo para intubación y ventilación difícil con mascarilla (36). Así como la edad > 55 años, IMC > 26 kg/m2, ronquidos, barba y falta de los dientes factores de riesgo independientes para la ventilación difícil con mascarilla. La puntuación de Mallampati elevada, la apertura de la boca limitada, la movilidad cervical, el coma y la hipoxemia severa (factores de riesgo incluidos en el puntaje MACOCHA (37)) se asociaron con intubación difícil en pacientes obesos. Cada intubación en un paciente con obesidad mórbida debe considerarse difícil, y una preparación adecuada siguiendo un algoritmo para intubación difícil debe ser realizada (Algoritmo). Videolaringoscopios son de particular interés en pacientes obesos y se debe enfatizar particularmente el uso cuando los factores de riesgo para la intubación difícil están presentes en el paciente obeso.(38)

Manejo de la falla respiratoria en el obeso

En pacientes obesos con falla respiratoria hipoxémica postoperatoria se recomienda el uso de ventilación no invasiva (VNI) con moderada calidad de evidencia justificada por una disminución en la necesidad de intubación, mortalidad y morbilidad en comparación al oxígeno estándar (39).

Un estudio observacional con 72 pacientes con IRA después de cirugías abdominales informó que la VNI evitó la intubación en el 67% de los casos (40). Comparado con CNAF en un análisis post hoc de un gran ensayo de 830 pacientes postoperatorios torácicos (41), se demostró que entre los 272 pacientes con obesidad (IMC media de 34 kg/m2) la VNI no fue superior, el fracaso del tratamiento fue de 15% y 13% en los grupos NIV y CNAF respectivamente. Por lo tanto, la VNI podría considerarse como terapia de primera línea en pacientes con obesidad que presentan una IRA posoperatoria.

En pacientes con falla respiratoria hipoxémica aguda los datos que abordan su manejo con estrategias no invasivas de ventilación/ oxigenoterapia estándar son escasos, especialmente en pacientes con obesidad. Las recientes guías internacionales no establecen recomendación. El estudio FLORALI en el cual se comparó la VNI con el oxígeno estándar y la HFNC en 310 pacientes con IRA hipoxémica (población principalmente con neumonía) (42).

Los resultados mostraron tasas de mortalidad más bajas con HFNC que NIV, lo que sugiere efectos nocivos de NIV en este grupo de pacientes.

Asimismo, un estudio observacional que incluyó a 76 pacientes con IMC>40 kg/m2 mostró que, después del ajuste de variables, scores de gravedad altos, IRA hipoxémica causada por neumonía se asociaron fuertemente con fracaso de la VNI (43). Evidencia que nos pone en alerta para posibles poblaciones donde podría ser peligroso el uso de NIV.
Sin embargo, según las anomalías fisiológicas revisadas en pacientes con obesidad, la VNI podría desempeñar un papel a través de la PEEP, que pudiese mejorar la oxigenación el volumen pulmonar o el reclutamiento alveolar. Mas estudios se necesitan para definir subtipos de población que se beneficien, siempre en un manejo personalizado y continuo, con un escalamiento de la terapia temprana de ser necesario.

Ventilación mecánica en pacientes sin SDRA
La adiposidad incrementa la cantidad de tejido en el compartimiento abdominal y torácico, convirtiéndola en una presión hidrostática adicional que se transmite a nivel torácico y al diafragma ocasionando incremento de las presiones a nivel pleural y alveolar, tal gradiente genera colapso alveolar por compresión, principalmente en zonas dependientes donde la presión hidrostática es más alta.
Para ejemplo: ventilar un paciente obeso en decúbito supino disminuye su CRF en un 21%, la inducción y relajación muscular reducen aún más VPEE en un 50% aproximadamente con 5 de PEEP.

Maniobras de reclutamiento.
Debido a que la presión de apertura de los alvéolos es mayor que la presión necesaria para mantenerlos abiertos, la aplicación de una maniobra de reclutamiento inicial (MR) seguida de una adecuada titulación de PEEP tras intubación parece intuitivo (31).
Posibles efectos secundarios de aplicar presiones tan altas en las vías respiratorias incluyen una disminución del retorno venoso y, por lo tanto, una caída en el gasto cardíaco y la presión arterial sistémica. Además, baro trauma, como neumotórax o neumomediastino, especialmente en pacientes con lesiones estructurales preexistentes como enfisema. Por lo tanto, generalmente no se recomienda RM, y su uso sigue siendo una decisión basada en el riesgo/beneficio.

PEEP
En pacientes ventilados mecánicamente, la PEEP se usa para mantener la presión alveolar por encima de la presión de cierre de los alvéolos manteniendo así el volumen pulmonar al final de la espiración (EELV). En otras palabras, la PEEP no induce estrictamente el reclutamiento alveolar, pero si evita la dereclutamiento alveolar manteniéndolos abiertos. Por lo tanto, las estrategias de ventilación protectora pueden mejorar los resultados clínicos incluso en pacientes sin SDRA (44).
En pacientes sometidos a cirugía bariátrica, la individualización de la

PEEP resultó en un rango de niveles entre 10 y 26 cmH2O con una mediana de 18 cmH2O (45), restaurando en un EELV idéntico al de antes de la intubación. Otros estudios encontraron regularmente niveles de PEEP >15 cmH2O (46).

Sin embargo, un gran ensayo de ventilación en pacientes con obesidad durante la anestesia no demostró una diferencia en complicaciones pulmonares postoperatorias para niveles de PEEP constantes de 4 versus 12 cmH2O. Al contrario, el uso de altos valores de PEEP se asoció con depresión hemodinámica y mayores requerimientos de líquidos y vasopresores (47).

Al menos en el entorno perioperatorio, la evidencia de los metaanálisis y los ensayos clínicos son algo contradictorios con respecto a la mejora de los resultados clínicos (44).

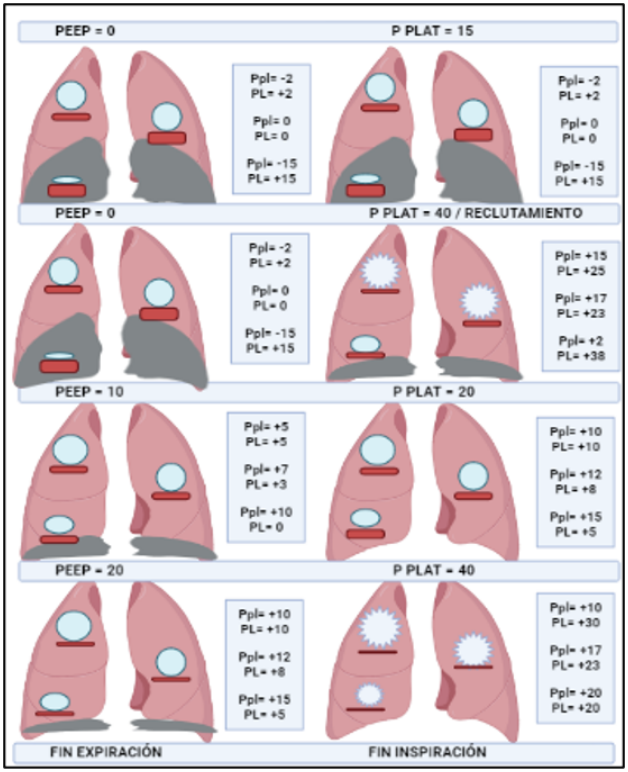


Gráfico 3.- Presentación esquemática de los efectos de las presiones transpulmonares regionales a diferentes presiones en las vías respiratorias sobre la aireación (rosado), atelectasias (negro) y perfusión regional (bandas rojas) en pacientes obesos ventilados mecánicamente en posición supina.

Volumen corriente
Se ha demostrado que limitar el volumen corriente (VT) reduce la lesión pulmonar asociada a la ventilación en pacientes no seleccionados con y sin SDRA, la idea de normalizar el VT para el peso corporal previsto (PBW) se basa en el volumen pulmonar esperado (depende de altura y sexo del paciente) y pretende limitar la relación VT/EELV, es decir, la deformación pulmonar mecánica.
El EELV está regularmente por debajo de los valores en la población con peso normal. Por lo tanto, referencial un VT a PBW per se puede resultar en una mayor tensión que en los pacientes de peso normal. Si PBW no se calcula formalmente, sino que solo se estima, hay una tendencia a sobrestimar PBW y, por lo tanto, VT en pacientes con obesidad.

Ventilación en el paciente obeso con SDRA
El paciente obeso en UCI tiene el riesgo elevado de padecer SDRA (48). Como con todos los pacientes con SDRA, aquellos con un IMC alto debe ser ventilados con volúmenes corrientes normalizados al peso corporal predicho según el protocolo ARDSnet (49), curiosamente Anzueto et al (50) y Karla et al (51) documentaron que los pacientes obesos con SDRA fueron ventilados con mayor VT (por kg de PBW) en comparación con pacientes con SDRA sin obesidad. Aunque un objetivo de presión meseta < 30 cm H2O sigue siendo el estándar de manejo, es importante para los médicos entender que una presión de meseta más alta en los pacientes con obesidad puede no reflejar por completo el aumento de la presión transpulmonar es más pudiese ser una manifestación del incremento en la presión pleural basal relacionada con la adiposidad abdominal y torácica. Varios estudios han explorado la titulación óptima de presión espiratoria final positiva (PEEP) para pacientes con SDRA con obesidad, demostrando que la PEEP puede mejorar la distensibilidad del sistema respiratorio y la oxigenación (52,53), y más importante la PEEP alta está asociada con mejor supervivencia en pacientes obesos con ARDS (54).

Fumagalli et al (55) en pacientes con SDRA entre un rango de IMC de 48 a 57 kg/m2, demostró que una PEEP en promedio de 20 cm H2O se relacionó con optimización del flujo pulmonar al final de la espiración, volúmenes, cociente V/Q, oxigenación, y homogeneidad de la ventilación sin sobre distensión, muy por encima del promedio de 12 a 13 cm H2O establecido por los médicos en función de la PEEP baja de ARDSnet. La hemodinamia se conservó incluso cuando se utilizaron maniobras de reclutamiento antes de la titulación de la PEEP.

Las maniobras de reclutamiento al momento siguen siendo un tema de debate en pacientes con SDRA obesos o no (56). Sin embargo, una prueba decreciente de PEEP precedida por una MR puede disminuir la sobredistensión y el colapso pulmonar en pacientes obesos con SDRA

(57). Una MR con ventilación controlada por presión con un delta de 10 cmH2O, hasta una presión meseta de 50 cmH2O durante 1 min, luego una ventilación controlada por volumen (5 ml/kg de PBW), y una reducción progresiva de PEEP de 2 cmH2O cada 30 segundos pudiese ser una opción. La PEEP óptima fue determinado por el valor de PEEP con la mejor compliance del sistema respiratorio más 2 cmH2O. Finalmente, se realizó una segunda MR pulmonar y se seleccionó la PEEP óptima ya establecida. La PEEP requerida se aumentó en un promedio de 8 cmH2O por encima de la configuración tradicional del ARDSnet con mejoría en la función pulmonar, la oxigenación y la ventilación/perfusión, sin deterioro en la función del corazón derecho (58). Además, en un estudio retrospectivo (59), los mismos autores también reportaron que los pacientes tratados con MR y con PEEP más alta se desconectaron de los agentes vasopresores más rápido (y mejoraron la supervivencia) que los pacientes que fueron tratados con tabla ARDSnet PEEP baja.

Interesantemente los valores bajos a negativos de la presión transpulmonar predicen el colapso y reclutamiento/dereclutamiento intra tidal en pacientes obesos (55). Estos resultados respaldan la monitorización de la presión transpulmonar usando la presión esofágica, se necesitan estudios a futuro para demostrar su seguridad y eficacia en pacientes obesos con SDRA.
La posición prona es una terapia de elección en el paciente obeso con SDRA. La seguridad y eficacia de la posición prona en pacientes con SDRA con un índice de masa corporal > 35 kg/m2 fueron similar a la de los pacientes no obesos, la proporción de la presión arterial de oxígeno y la fracción de inspiración oxígeno (PaO2/FiO2) aumentan significativamente después del uso de ventilación en prona (60).
El uso de posición inversa de Trende Lenburg y posicionamiento óptimo puede ayudar a evitar complicaciones que conllevan el aumento de la presión abdominal como la isquemia intestinal.

Destete y extubación
Un estudio fisiológico evaluó específicamente el esfuerzo inspiratorio durante el destete de la mecánica ventilación en pacientes críticos con obesidad mórbida (61). El principal resultado de este estudio fue que, el uso de pieza en T y ventilación con soporte de presión 0+PEEP 0 cmH2O fueron las pruebas que predijeron con mayor precisión el esfuerzo inspiratorio y trabajo respiratorio posterior a la extubación. Por la tanto, la prueba de respiración espontánea podría realizarse sin el nivel de presión de soporte y PEEP establecidos antes de la extubación. (61)
El paciente obeso sigue siendo propenso a las atelectasias, por lo tanto, las atelectasias deben evitarse tanto como sea posible. Es por eso que después de una prueba en tubo en T, el paciente obeso debe volver a conectarse a la ventilación mecánica (62). De manera similar, después de la extubación la

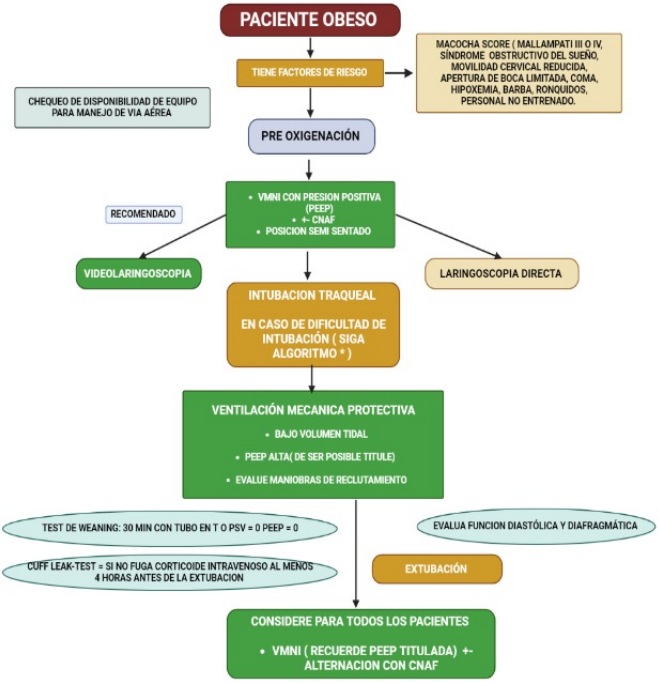
prevención de atelectasias debe comenzar tan pronto como sea posible, usando CPAP o NIV.
Además, para realizar la extubación lo antes posible, la sedación debe suspenderse lo antes posible y evitar en lo posible las benzodiazepinas, incluso más que en pacientes sin obesidad por la liberación prolongada de estos fármacos (63).
La VNI profiláctica después de la extubación disminuye el riesgo de IRA en un 16% así como la duración de la estancia en la UCI (64). En pacientes de UCI con obesidad e hipercapnea, el uso de VNI después de la extubación es asociado con una disminución de la mortalidad (64). Un ensayo aleatorio controlado realizado en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica encontró una mejora de la función ventilatoria cuando se implementó CPAP inmediatamente después de la extubación en comparación con CPAP que comenzó 30 minutos después de la extubación (65).
Si hay antecedentes de descompensación respiratoria con insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda > 55 mmHg y/o síndrome de apnea del sueño, se ofrecerá como primera línea un dispositivo de NIV (66).

Obesidad paradójica
Grandes estudios de cohortes en la población general han demostrado un mayor riesgo de mortalidad tanto en personas con sobrepeso y obesas (67). Sin embargo, datos más recientes en pacientes hospitalizados o pacientes con enfermedades crónicas mostraron una relación no lineal en J entre el IMC y la mortalidad, asociando el sobrepeso y la obesidad moderada con una menor mortalidad en comparación con un IMC normal o una obesidad más severa.
El fenómeno donde la obesidad aumenta el riesgo de enfermedades crónicas, pero paradójicamente, se asocia con una mayor supervivencia en pacientes con estos diagnósticos se denomina “paradoja de la obesidad”.
Esto ha sido observado en enfermedades crónicas como la insuficiencia cardíaca (68), enfermedad renal en etapa terminal (69), pero también en condiciones agudas como sepsis (70), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (71) o enfermedad crítica en general (lxxx).
Algunas posibles teorías que cuestionan estos hallazgos podrían ser:
La admisión de pacientes obesos puede estar sujeta a un sesgo de selección debido a un umbral más bajo para la admisión de pacientes más jóvenes y sanos. La paradoja de la obesidad suele informarse en ensayos de observación y metaanálisis que están sujetos a factores de confusión y causalidad inversa. Finalmente, el uso de el IMC como medida de la obesidad ha sido criticado. En algunas personas obesas el IMC alto puede estar relacionado a un aumento de la masa muscular o pueden tener una mayor distribución de grasa ventajosa (subcutánea) que no se asocia con comorbilidades metabólicas, denominadas “obesidad metabólicamente saludable”.

Por otra parte, la hipótesis de que "la obesidad moderada" en sí misma puede ser protectora se adopta cada vez más. Se han propuesto varios mecanismos.

Tener sobrepeso u obesidad moderada puede ser un marcador de ausencia de desnutrición inducida por enfermedad. Además, el tejido adiposo también puede funcionar como fuente de combustible y proporcionar energía y nutrientes solubles en lípidos durante estados altamente catabólicos (72). Una explicación más probable de la paradoja de supervivencia de la obesidad es la secreción de sustancias inmunomoduladoras por las células grasas (por ejemplo, leptina, interleucina-10 y receptor TNF-alfa soluble) que podrían atenuar la respuesta a la inflamación y mejorar la supervivencia durante la enfermedad grave (30). Los pacientes obesos con lesión pulmonar aguda tienen niveles más bajos de citocinas proinfamatorias (IL-6, IL-8) y la proteína D del surfactante que los pacientes no obesos (73).

Además, se ha demostrado que los macrófagos activados infiltran el tejido adiposo y cambian del fenotipo proinfamatorio M1 al antiinfamatorio M2, con una posterior respuesta inmune antiinflamatoria y mejoría en las funciones de barrido en enfermedades críticas (73).



Bibliografia

1. *Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, Barrett JL, Giles CM, Flax C, et al. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. N Engl J Med. 2019;381(25):2440–50.*
2. *Ahima RS, Lazar MA. The health risk of obesity - Better metrics imperative. Science (80-). 2013;341(6148):856–8.*
3. *Kullberg J, Brandberg J, Angelhed JE, Frimmel H, Bergelin E, Strid L, et al. Whole-body adipose tissue analysis: Comparison of MRI, CT and dual energy X-ray absorptiometry. Br J Radiol. 2009;82(974):123–30.*
4. *Bray MS, Loos RJF, McCaffery JM, Ling C, Franks PW, Weinstock GM, et al. NIH working group report - Using genomic information to guide weight management: From universal to precision treatment. Obesity. 2016;24(1):14–22.*
5. *Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. Clin Sci. 2016;130(12):943–86.*
6. *Van Der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: Pathways to obesity. Cell. 2015;161(1):119–32.*
7. *Tchkonia T, Thomou T, Zhu Y, Karagiannides I, Pothoulakis C, Jensen MD, et al. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. Cell Metab. 2013;17(5):644–56.*
8. *McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis. 2004;8(3):521–33.*
9. *Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. Cardiol Res Pract. 2014;2014.*
10. *Sutherland K, Lee RWW, Phillips CL, Dungan G, Yee BJ, Magnussen JS, et al. Effect of weight loss on upper airway size and facial fat in men with obstructive sleep apnoea. Thorax. 2011;66(9):797–803.*
11. *Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Vicardi P, Gattinoni L. Total Respiratory System, Lung, and Chest Wall Mechanics in Sedated-Paralyzed Postoperative Morbidly Obese Patients. Chest. 1996;109(1):144–51.*
12. *Naimark A, Cherniack RM. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. J Appl Physiol. 1960;15:377–82.*
13. *Jones RL, Nzekwu MMU. The effects of body mass index on lung volumes. Chest. 2006;130(3):827–33.*
14. *Grieco DL, Anzellotti GM, Russo A, Bongiovanni F, Costantini B, D'Indinosante M, et al. Airway Closure during Surgical Pneumoperitoneum in Obese Patients. Anesthesiology. 2019;131(1):58–73.*
15. *Hedenstierna G, Chen L, Brochard L. Airway closure, more harmful than atelectasis in intensive care? Intensive Care Med. 2020;46(12):2373–6.*
16. *Hedenstierna G, Rothen HU. Respiratory function during anesthesia: Effects on gas exchange. Compr Physiol. 2012;2(1):69–96.*
17. *Hedenstierna G, Tokics L, Scaramuzzo G, Rothen HU, Edmark L,*

Öhrvik J. Oxygenation Impairment during Anesthesia: Influence of Age and Body Weight. Anesthesiology. 2019;131(1):46–57.

18. *Holley HS, Milic-Emili J, Becklake MR, Bates D V. Regional distribution of pulmonary ventilation and perfusion in obesity. J Clin Invest. 1967;46(4):475–81.*
19. *Kress JP, Pohlman AS, Alverdy J, Hall JB. The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing (VO(2RESP)) at rest. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(3):883–6.*
20. *Steier J, Jolley CJ, Seymour J, Roughton M, Polkey MI, Moxham J. Neural respiratory drive in obesity. Thorax. 2009;64(8):719–25.*
21. *Carron M, Safaee Fakhr B, Iepparіello G, Foletto M. Perioperative care of the obese patient. Br J Surg. 2020;107(2):e39–55.*
22. *Hodgson LE, Murphy PB, Hart N. Respiratory management of the obese patient undergoing surgery. J Thorac Dis. 2015;7(5):943–52.*
23. *De Jong A, Chanques G, Jaber S. Mechanical ventilation in obese ICU patients: From intubation to extubation. Crit Care. 2017;21(1):1–8.*
24. *Lundstrøm LH, Møller AM, Rosenstock C, Astrup G, Wetterslev J. High Body Mass Index Is a Weak Predictor for Difficult and Failed Tracheal Intubation. Anesthesiology. 2009;110(2):266–74.*
25. *Frat JP, Gissot V, Ragot S, Desachy A, Runge I, Lebert C, et al. Impact of obesity in mechanically ventilated patients: A prospective study. Intensive Care Med. 2008;34(11):1991–8.*
26. *Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Cerisara M, Vicardi P, Lissoni A, et al. Respiratory system mechanics in sedated, paralyzed, morbidly obese patients. J Appl Physiol. 1997;82(3):811–8.*
27. *Juvin P, Lavaut E, Dupont H, Lefevre P, Demetriou M, Dumoulin JL, et al. Difficult tracheal intubation is more common in obese than in lean patients. Anesth Analg. 2003;97(2):595–600.*
28. *Griesdale DEG, Bosma TL, Kurth T, Isac G, Chittock DR. Complications of endotracheal intubation in the critically ill. Intensive Care Med. 2008;34(10):1835–42.*
29. *Jaber S, Amraoui J, Lefrant JY, Arich C, Cohendy R, Landreau L, et al. Clinical practice and risk factors for immediate complications of endotracheal intubation in the intensive care unit: A prospective, multiple-center study. Crit Care Med. 2006;34(9):2355–61.*
30. *Stapleton RD, Dixon AE, Parsons PE, Ware LB, Suratt BT. The association between BMI and plasma cytokine levels in patients with acute lung injury. Chest. 2010;138(3):568–77.*
31. *Futier E, Constantin JM, Pelosi P, Chanques G, Massone A, Petit A, et al. Noninvasive ventilation and alveolar recruitment maneuver improve respiratory function during and after intubation of morbidly obese patients: A randomized controlled study. En: Anesthesiology. 2011. p. 1354–63.*
32. *De Jong A, Futier E, Millot A, Coisel Y, Jung B, Chanques G, et al. How to preoxygenate in operative room: Healthy subjects and*

situations "at risk". Ann Fr Anesth Reanim. 2014;33(7–8):457–61.
33. *Futier E, Constantin JM, Petit A, Jung B, Kwiatkowski F, Duclos M, et al. Positive end-expiratory pressure improves end-expiratory lung volume but not oxygenation after induction of anaesthesia. Eur J Anaesthesiol. 2010;27(6):508–13.*
34. *Gander S, Frascarolo P, Suter M, Spahn DR, Magnusson L. Positive end-expiratory pressure during induction of general anesthesia increases duration of nonhypoxic apnea in morbidly obese patients. Anesth Analg. 2005;100(2):580–4.*
35. *Delay JM, Sebbane M, Jung B, Nocca D, Verzilli D, Pouzeratte Y, et al. The effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation to enhance preoxygenation in morbidly obese patients: A randomized controlled study. Anesth Analg. 2008;107(5):1707–13.*
36. *Langeron O, Masso E, Huraux C, Guggiari M. Prediction of Difficult Mask Ventilation. Surv Anesthesiol. 2001;45(4):233–4.*
37. *De Jong A, Molinari N, Terzi N, Mongardon N, Arnal JM, Guitton C, et al. Early identification of patients at risk for difficult intubation in the intensive care unit: Development and validation of the MACOCHA score in a multicenter cohort study. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(8):832–9.*
38. *Andersen LH, Rovsing L, Olsen KS. GlideScope videolaryngoscope vs. Macintosh direct laryngoscope for intubation of morbidly obese patients: A randomized trial. Acta Anaesthesiol Scand. 2011;55(9):1090–7.*
39. *Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Vol. 50, European Respiratory Journal. 2017.*
40. *Jaber S, Delay JM, Chanques G, Sebbane M, Jacquet E, Souche B, et al. Outcomes of patients with acute respiratory failure after abdominal surgery treated with noninvasive positive pressure ventilation. Chest. 2005;128(4):2688–95.*
41. *Stéphan F, Bérard L, Rézaiguia-Delclaux S, Amaru P. High-flow nasal cannula therapy versus intermittent noninvasive ventilation in obese subjects after cardiothoracic surgery. Respir Care. 2017;62(9):1193–202.*
42. *Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. N Engl J Med. 2015;372(23):2185–96.*
43. *Lemyze M, Taufour P, Duhamel A, Temime J, Nigeon O, Vangrunderbeeck N, et al. Determinants of noninvasive ventilation success or failure in morbidly obese patients in acute respiratory failure. PLoS One. 2014;9(5):5–11.*
44. *Serpa Neto A, Hemmes SNT, Barbas CSV, Beiderlinden M, Biehl M, Binnekade JM, et al. Protective versus Conventional Ventilation for*

Surgery: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. Anesthesiology. 2015;123(1):66–78.

45. *Nestler C, Simon P, Petroff D, Hammermüller S, Kamrath D, Wolf S, et al. Individualized positive end-expiratory pressure in obese patients during general anaesthesia: A randomized controlled clinical trial using electrical impedance tomography. En: British Journal of Anaesthesia. 2017. p. 1194–205.*
46. *Erlandsson K, Odenstedt H, Lundin S, Stenqvist O. Positive end-expiratory pressure optimization using electric impedance tomography in morbidly obese patients during laparoscopic gastric bypass surgery. Acta Anaesthesiol Scand. 2006;50(7):833–9.*
47. *Bluth T, Serpa Neto A, Schultz MJ, Pelosi P, Gama de Abreu M, Bobek I, et al. Effect of Intraoperative High Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) with Recruitment Maneuvers vs Low PEEP on Postoperative Pulmonary Complications in Obese Patients: A Randomized Clinical Trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2019;321(23):2292–305.*
48. *Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, Christiani DC. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. Thorax. 2010;65(1):44–50.*
49. *ARDS Network. Ventilation With Lower Tidal Volumes As Compared With Traditional Tidal Volumes for ALI and the ARDS. N Engl J Med. 2000;342(18):1301–8.*
50. *Anzueto A, Frutos-Vivar F, Esteban A, Bensalami N, Marks D, Raymondos K, et al. Influence of body mass index on outcome of the mechanically ventilated patients. Thorax. 2011;66(1):66–73.*
51. *Kalra SS, Siuba M, Panitchote A, Mireles-Cabodevila E, Chatburn RL, Krishnan S, et al. Higher class of obesity is associated with delivery of higher tidal volumes in subjects with ARDS. Respir Care. 2020;65(10):1519–26.*
52. *Pelosi P, Ravagnan I, Gíuratí G, Panigada M, Bottino N, Tredici S, et al. Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis. Anesthesiology. 1999;91(5):1221–31.*
53. *Koutsoukou A, Koulouris N, Bekos B, Sotiropoulou C, Kosmas E, Papadima K, et al. Expiratory flow limitation in morbidly obese postoperative mechanically ventilated patients. Acta Anaesthesiol Scand. 2004;48(9):1080–8.*
54. *Bime C, Fiero M, Lu Z, Oren E, Berry CE, Parthasarathy S, et al. High Positive End-Expiratory Pressure Is Associated with Improved Survival in Obese Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Med. 2017;130(2):207–13.*
55. *Fumagalli J, Berra L, Zhang C, Pirrone M, Santiago RRDS, Gomes S, et al. Transpulmonary pressure describes lung morphology during decremental positive end-expiratory pressure trials in obesity. Crit Care Med. 2017;45(8):1374–81.*

56. *Pensier J, de Jong A, Hajjej Z, Molinari N, Carr J, Belafia F, et al. Effect of lung recruitment maneuver on oxygenation, physiological parameters and mortality in acute respiratory distress syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2019;45(12):1691–702.*
57. *Fumagalli J, Santiago RRS, Teggia Droghi M, Zhang C, Fintelmann FJ, Troschel FM, et al. Lung Recruitment in Obese Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Anesthesiology. 2019;130(5):791–803.*
58. *De Santis Santiago R, Droghi MT, Fumagalli J, Marrazzo F, Florio G, Grassi LG, et al. High pleural pressure prevents alveolar overdistension and hemodynamic collapse in acute respiratory distress syndrome with Class III obesity a clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(5):575–84.*
59. *Florio G, Ferrari M, Bittner EA, De Santis Santiago R, Pirrone M, Fumagalli J, et al. A lung rescue team improves survival in obesity with acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 2020;24(1):1–11.*
60. *De Jong A, Molinari N, Sebbane M, Prades A, Futier E, Jung B, et al. Feasibility and effectiveness of prone position in morbidly obese patients with ARDS: A case-control clinical study. Chest. 2013;143(6):1554–61.*
61. *Mahul M, Jung B, Galia F, Molinari N, de Jong A, Coisel Y, et al. Spontaneous breathing trial and post-extubation work of breathing in morbidly obese critically ill patients. Crit Care. 2016;20(1).*
62. *Fernandez MM, González-Castro A, Magret M, Bouza MT, Ibañez M, García C, et al. Reconnection to mechanical ventilation for 1 h after a successful spontaneous breathing trial reduces reintubation in critically ill patients: a multicenter randomized controlled trial. Intensive Care Med. 2017;43(11):1660–7.*
63. *Chanques G, Conseil M, Roger C, Constantin JM, Prades A, Carr J, et al. Immediate interruption of sedation compared with usual sedation care in critically ill postoperative patients (SOS-Ventilation): a randomised, parallel-group clinical trial. Lancet Respir Med. 2017;5(10):795–805.*
64. *El Solh AA, Aquilina A, Pineda L, Dhanvantri V, Grant B, Bouquin P. Noninvasive ventilation for prevention of post-extubation respiratory failure in obese patients. Eur Respir J. 2006;28(3):588–95.*
65. *Neligan PJ, Malhotra G, Fraser M, Williams N, Greenblatt EP, Cereda M, et al. Continuous positive airway fressure via the boussignac system immediately after extubation improves lung function in morbidly obese patients with obstructive sleep apnea undergoing laparoscopic bariatric surgery. Anesthesiology. 2009;110(4):878–84.*
66. *De Jong A, Rollé A, Souche FR, Yengui O, Verzilli D, Chanques G, et al. How can I manage anaesthesia in obese patients? Vol. 39, Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine. 2020. p. 229–38.*
67. *Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and*

Management of Obesity. N Engl J Med. 2017;376(3):254–66.
68. *Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, Vallakati A, Goel S, Lopez-Jimenez F, et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol. 2015;115(10):1428–34.*
69. *Naderi N, Kleine CE, Park C, Hsiung JT, Soohoo M, Tantisattamo E, et al. Obesity Paradox in Advanced Kidney Disease: From Bedside to the Bench. Vol. 61, Progress in Cardiovascular Diseases. Elsevier Inc; 2018. p. 168–81.*
70. *Pepper DJ, Sun J, Welsh J, Cui X, Suffredini AF, Eichacker PQ. Increased body mass index and adjusted mortality in ICU patients with sepsis or septic shock: A systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2016;20(1).*
71. *Ni YN, Luo J, Yu H, Wang YW, Hu YH, Liu D, et al. Can body mass index predict clinical outcomes for patients with acute lung injury/ acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. Crit Care. 2017;21(1):1–10.*
72. *Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. Vol. 115, Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2005. p. 911–9.*
73. *Marques MB, Langouche L. Endocrine, metabolic, and morphologic alterations of adipose tissue during critical illness. Crit Care Med. 2013;41(1):317–25.*
74. *De Jong A, Jung B, Jaber S. Intubation in the ICU: We could improve our practice. Crit Care. 2014;18(2).*

CAPÍTULO 10

Cambios Hematológicos en el Paciente Obeso

Dr. Jhonny Carranza Jara

Resumen
La obesidad es una de las enfermedades más prevalentes del último siglo con aumento progresivo e influencia directa en nuevas complicaciones, no solo endocrinometabólicas y cardiovasculares catalogadas como las más comunes, sino también hematológicas. Si bien hay una cantidad considerable de datos que demuestran que la obesidad es un estado de baja inflamación. Existe una correlación bien documentada entre los mecanismos que impulsan este estado inflamatorio (secreción de ceruloplasmina, leptina, adiponectina e interleucinas: interleucina 1 (IL1), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral (TNF) y su influencia sobre los glóbulos blancos, los glóbulos rojos, las plaquetas y el riesgo trombótico, lo que se expresa como leucocitosis relativa, y a veces absoluta, modificaciones en el recuento de plaquetas principalmente trombocitosis y un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). La asociación entre la obesidad, la deficiencia de hierro (DH) y los recuentos de glóbulos rojos impulsada por la producción hepática de hepcidina es el mecanismo más aceptado en este contexto. El reconocimiento de estas asociaciones y el entendimiento de mecanismos fisiopatológicos, proporciona tranquilidad a los médicos envueltos en el tratamiento, con respecto a anomalías hematológicas en pacientes con sobrepeso y obesidad. Esperamos que esta revisión impulse estudios futuros para comprender mejor los mecanismos subyacentes de estas anomalías y ayuden a identificar factores de riesgo modificables y objetivos terapéuticos potenciales en pacientes obesos e impulsar la reducción de peso en estos pacientes para reducir la morbilidad y mortalidad significativas aumentadas por DH y TEV.

Abstract
Obesity is one of the most prevalent diseases of the last century with a progressive increase and direct influence on new complications, not only endocrine-metabolic and cardiovascular, listed as the most common, but also haematological. While there is a considerable amount of data showing that obesity is a state of low inflammation. There is a well-documented correlation between the mechanisms that drive this inflammatory state (secretion of ceruloplasmin, leptin, adiponectin, and interleukins: interleukin 1 (IL1), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), and tumor

necrosis factor (TNF)) and its influence on white blood cells, red blood cells, platelets and thrombotic risk, expressed as relative and sometimes absolute leukocytosis, changes in platelet count mainly thrombocytosis and an increased risk of venous thromboembolism (VTE). The association between obesity, iron deficiency (ID) and red blood cell counts driven by hepatic production of hepcidin is the most widely accepted mechanism in this context. Recognition of these associations and understanding of pathophysiological mechanisms provides peace of mind to physicians involved in treatment regarding hematological abnormalities in overweight and obese patients. We hope that this review will prompt future studies to better understand the underlying mechanisms of these abnormalities and help identify modifiable risk factors and potential therapeutic targets in obese patients and encourage weight reduction in these patients to reduce significant increased morbidity and mortality from ID and VTE.

Introducción

El exceso de energía que proviene de alimentos y bebidas, es almacenada en forma de tejido adiposo, que se expresa como sobrepeso (IMC ≥ 25) y obesidad (IMC ≥ 30) con una prevalencia de 38,9% y 13,1% respectivamente, la cual sigue aumentando en forma progresiva, según reportes de la OMS 2014, lo que genera enfermedades crónicas y reducción de expectativas de vida (1) (2) (3).

La obesidad es el principal estado de depósito de tejido adiposo; la comprensión actual de este tejido como principal órgano endocrino, con capacidad para secretar más de 50 diferentes moléculas proinflamatorias, que conllevan a un estado estacionario de inflamación crónica y sistémica de bajo grado, con la producción de moléculas llamadas colectivamente "adipoquinas" son la base de esta etiología inflamatoria. En este contexto el tejido adiposo aumentado y un estado de hipoxia relativa recientemente documentado, promueven la secreción de estas adipoquinas: ceruloplasmina, leptina, adiponectina e interleucinas:(IL)-1, IL-6, IL-8, IL-10, el TNF y proteína quimioatrayente de monocitos-1 (4), que tienen un efecto directo sobre la célula progenitora hematopoyética, generando un aumento de monocitos y consiguiente aumento de macrófagos en el tejido adiposo, demostrándose que en personas obesas un componente celular macrofágico adipositario en torno de 40% (10% en personas magras normalmente), y a su vez este estímulo inflamatorio, genera una ganancia de funciones en los preadipocitos similares a los macrófagos, haciendo perpetuar el estado inflamatorio, resultando en elevaciones posteriores de las proteínas de fase aguda, como la proteína c reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), ferritina, haptoglobina (5) (6).

En este contexto inflamatorio crónico de bajo grado, pero persistente, los trastornos hematológicos son complicaciones comunes en personas obesas, identificados inicialmente en la biometría hemática con la determinación del nivel de hemoglobina, el conteo leucocitario y

plaquetario como parte de la misma, brindando información sumamente importante y de gran valor, cuya modificación se explicaría por el estado inflamatorio secundario, que también influye en el metabolismo del hierro, cuya fisiopatología comienza con el aumento de adipocinas, supresión de la secreción de eritropoyetina y activación en la síntesis de hepcidina, que a su vez inhibe la absorción de hierro del intestino y bloquea la transferencia de hierro a los glóbulos rojos, y pudiendo culminar en la aparición de anemia de enfermedad crónica (AEC) (7) (8) que esta exacerbado por una menor ingesta de alimentos ricos en hierro en los pacientes obesos, y aumento en la demanda que va a generar ferropenia (9) (8), ante intervenciones grandes como reducción de peso intencionada por medio de actividad fisica y dieta, o mediante procedimientos quirúrgicos como la cirugía de bypass gástrico, esta situación persiste por poco tiempo transformándose en un estado reversible (10). Así, los dos clásicos paradigmas de la anemia por deficiencia de hierro (ADH) y Anemia de AEC son comunes, en esta población de pacientes (9).tabla 1

TABLA 1: Cambios hematológicos en el paciente obeso (11) (12) (13)

	Obesidad ≥30
Leucocitos	↑↑ (Leucocitosis) Media: 13,05 +/- 1,44x 109L
Neutrófilos	↑↑
PCR	↑↑
VSG	↑↑
IL 6	↑↑
IL8	↑↑
Lectina	↑↑
Plaquetas	↑↑ (Trombocitosis) Aumento:8372x103L
PCR	↑↑
VSG	↑↑
IL 6	↑↑
Lectina	↑↑
Tromboxano β2Urinario	↑↑
Trombosis	
Obesidad IMC≥30	OR: 2,35 (IC95% 1,68-2,84)
Obesidad severa IMC≥40	Hombres: OR: 1,97 (IC95% 1,40-2,78)
	Mujeres: OR: 2,29 (IC95% 1,85-2,84)
IMC≥30	↑↑: Fibrinógeno, Factor VII, Factor VIII, Factor IX, PAI 1, Antígeno TPa

Glóbulo Rojo		
	Hemoglobina	Media: 14,19 +/-1,30
	Hematocrito	Media: 42,65 +/-3,53
	DH	↑↑
	AEC	↑ (30%)
	ADH	OR: 1,09 (IC95% 0,57-2,10)
	Poliglobulia	↑ (Hipoventilación de la obesidad, Apnea obstructiva del sueño: AOS)
		Hombres: 35%
		Mujeres: 27%
	Hierro sérico	N, ↑ o ↓
	Transferrina	N
	Sat. de	↓
	Ferritina	↑↑
	IL 6	↑↑
	Lectina	↑↑

PCR: proteína C reactiva, VSG velocidad de sedimentación globular, AOS: Apnea obstructiva del sueño,
PAI: Inhibidor del activador tisular del plasminógeno, TPa: activador tisular del plasminógeno.
DH: deficiencia de hierro, AEC anemia enfermedad crónica, ADH Anemia por deficiencia de hierro

Obesidad y recuento de glóbulos blancos

Obesidad y leucocitosis

Un número significativo de pacientes referidos para investigación de leucocitosis inexplicable no tienen causa identificable de este aumento persistente y estable, diferente de la obesidad. Múltiples estudios han trabajado para dilucidar la conexión entre la leucocitosis y el índice de masa corporal (IMC) (14), presentándose en torno de 15 a 40% de pacientes obesos asintomáticos, en su mayoría mujeres de mediana edad, con leucocitosis leve (recuento medio de glóbulos blancos 13,05 ± 1,44 109/L) caracterizada principalmente por neutrofilia sin presencia de formas inmaduras y acompañada de aumentos de reactantes de fase aguda elevados (PCR y VSG) (15), descartándose otras posibles causas p. ej., infección, inflamación, tabaquismo, malignidad, etc., y llevando en consideración que después de la reducción de peso se evidenció reducción del conteo leucocitario (16). En sangre periférica es un sello distintivo de la inflamación en la obesidad donde la IL-6 e IL-8 son las principales citocinas proinflamatorias como inductores de leucocitosis, particularmente de neutrofilia, a través de mecanismos que incluyen la

desmarginación de los neutrófilos intravasculares, aceleración de la liberación de neutrófilos por la médula ósea y mejora de la granulopoyesis de la médula ósea (17) (18).
Los niveles elevados de leptina observados en la obesidad también se han asociado con el aparecimiento de factores estimuladores de colonias de granulocitos-macrófagos, el precursor de los monocitos, asociándose directamente con el recuento de leucocitos en sujetos con sobrepeso y obesos. (18) (figura 1 línea roja)

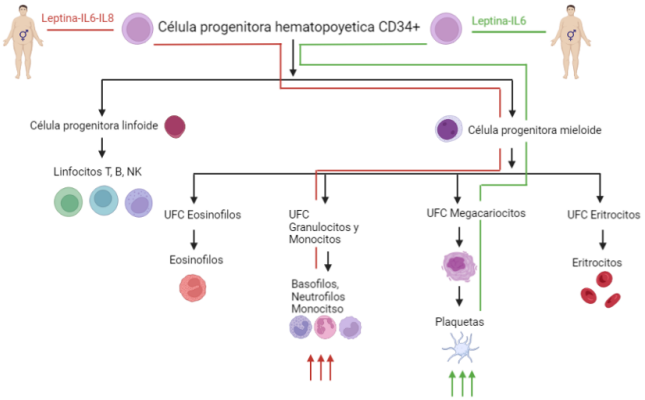


Figura 1: Influencia de la IL-6 y la hepcidina en la célula madre pluripotente y estimulación directa en la serie mieloide: línea continua roja (aumento del número de leucocitos), y en la serie plaquetaria: línea continua verde (aumento del número de plaquetas). Todas las figuras fueron creadas con BioRender.com
https://app.biorender.com/illustrations/630ee2570a451c25711bc577

Obesidad, recuento de plaquetas y trombosis

Obesidad y recuento de plaquetas

La obesidad también se asocia con un aumento en el recuento de plaquetas, esto se ha encontrado en trabajos experimentales en animales: en ratas obesas no diabéticas se ha encontrado un incremento de plaquetas sin otro posible factor desencadenante identificado (19), así como en individuos obesos no diabéticos, en comparación con los controles no obesos (20), aunque la correlación a veces solo se ha observado en mujeres (18). Esta correlación es respaldada además por las reducciones del conteo plaquetario observadas en el marco de la pérdida de peso después de cirugía bariátrica (10). IL-6 es probablemente el principal impulsor, ya que trabaja de forma sinérgica con otras interleucinas para aumentar la trombopoyetina y posteriormente estimular la megacariocitopoyesis (figura 1 línea verde) (18).
Este incremento plaquetario no ha podido ser correlacionado directamente con un aumento de la activación plaquetaria en sujetos obesos. Existe un debate en curso sobre si la obesidad se acompaña de activación

plaquetaria. En particular, la obesidad androide (obesidad abdominal caracterizada por aumento de la relación cintura-cadera) se ha encontrado que tienen mayor activación de plaquetas, como se refleja por excreción urinaria del principal metabolito de TXA2, 11-dehidro-TxB2, en comparación con los pacientes con obesidad ginecoide (obesidad glúteo-femoral) y personas no obesas (12) David et al. Llegaron a la misma conclusión, demostrando una mayor activación plaquetaria en individuos obesos, demostrada por medio de la excreción urinaria aumentada de un metabolito del tromboxano-B2 (TxB2) (11-dehidrotromboxano B2, 11-dehidro TxB2) (20).
Muchos trabajos encontraron que el receptor de leptina se expresa mayormente en las plaquetas y que la leptina potencia la agregación plaquetaria mediante efecto agonistas en el receptor plaquetario (21) estos trabajos arrojan una luz sobre un posible vínculo fisiopatológico directo entre la obesidad y complicaciones trombóticas en esta población, este aumento de la agregación junto con trombocitosis (por cada aumento de 1 punto en el IMC, el recuento de plaquetas aumentaría 8,372 × 103/mm3) conducen a una aterotrombosis acelerada y en conjunto podría incrementar el riesgo trombótico ya existente en los pacientes obesos (13).

Obesidad y trombosis
Existe evidencia sustancial de que la obesidad, como condición proinflamatoria, promueve un estado protrombótico (arterial y venoso). La influencia de la obesidad en el riesgo de primer episodio de tromboembolismo venoso (TEV) estimó una razón de probabilidad general para TEV de 2,33 (IC del 95 %, 1,68-3,24) (22), un cociente de riesgos instantáneos aún mayor de 2,7 para pacientes con obesidad severa (IMC≥40 kg/m2), y el OR de la obesidad para la trombosis venosa profunda era de 1,97 (IC del 95%, 1,4–2,78) para hombres y 2,29 (IC 95 %, 1,85–2,84) para mujeres (23). Y presentándose además como un factor de riesgo de recurrencia de TEV, un riesgo que puede ser incluso mayor en las mujeres en comparación con los hombres. En general, clínicamente, los hombres y las mujeres parecen experimentar diferentes fenotipos trombóticos. (18)

Los mecanismos biológicos que subyacen a esta conexión observada son multifactoriales y la relación se confunde por un síndrome metabólico frecuentemente acompañado y estilo de vida asociado factores de riesgo protrombóticos, cuyos componentes individuales (hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, hipertensión) tienen asociaciones con trombosis por mecanismos independientes de la obesidad. Sin embargo, a pesar de esto, hay evidencia notable y consistente de una asociación entre la obesidad y estado protrombótico explicado a través del daño a la capa endotelial venosa, aumento de la reactividad plaquetaria, aumento de la coagulación y deterioro de la fibrinólisis (24) (25). Como hemos visto la leptina es un

marcador inflamatorio que tiene mucha importancia en las alteraciones hematológicas de los pacientes obesos, y se encontrado que el nivel sérico y la actividad de la misma podría ser una variable independiente como factor de riesgo que predispone a cambios protrombóticos y TEV. Hay datos significativos sobre el aumento de la agregación plaquetaria mediada por el adenosin difosfato (ADP) y potencializada por leptina en este contexto (26). La P-selectina es también es un actor importante en la agregación plaquetaria, cuya expresión aumentada es mediada por leptina en plaquetas humanas in vitro, sin embargo, esta observación no fue consistente y no tiene correlación in vivo. Menos convincente, pero también señalado en la literatura, es una contribución a los niveles elevados de activador tisular del plasminógeno (tPA), que promovería la trombosis (18). También se ha demostrado que la leptina induce niveles elevados del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), que en concentraciones más altas se sabe que inhibe fibrinólisis y en consecuencia, promover un estado trombótico (27).
Otra explicación que se lleva en consideración sobre el estado protrombótico en la obesidad es la presencia de niveles elevados de factores de coagulación y factor de Von Willebrand, donde el incremento del IMC se correlaciona positivamente con niveles elevados de factor (fibrinógeno, factor VII, factor VIII, factor IX, PAI-1, antígeno tPA) y este estado se revierte con la reducción de peso, encontrándose aumento en marcadores de fibrinolisis, con reducciones de trombina, factor tisular, PAI-1 (18) (10).

Obesidad y glóbulos rojos
Obesidad y deficiencia de hierro
Desde ya hace mucho tiempo se ha informado la relación existente entre ferropenia y obesidad, intuitivamente parecería que quien consume más calorías y nutrientes tendría un mejor aporte de hierro en los alimentos, pero la evidencia científica ha conseguido demostrar concentraciones más bajas de hierro sérico en relación con aumento del IMC durante muchas décadas, con diferencias significativas en hierro sérico, ferritina y saturación de transferrina entre individuos con IMC normal en comparación con sobrepeso/obesidad (28).
La interpretación de marcadores de ferropenia ha llevado a tener muchos datos diferentes iniciando con la utilidad de ferritina como marcador único que en muchos trabajos han encontrado resultados controversiales debido al estado de inflamación basal estacionario en el paciente obeso, de manera que la ferritina se mantendría elevada como marcador de inflamación y no podría ser utilizado como un marcador aislado para evaluar ferropenia. Un marcador de más utilidad es la saturación de transferrina que ayudaría a discernir de mejor manera estado de ferropenia en este grupo de individuos (29) Así los trabajos más prolijos en determinar esta correlación han encontrado una tendencia repetitiva niveles más altos de ferritina y saturaciones de transferrina más bajas en individuos obesos, en comparación con sus contrapartes no obesos (30)

Posibles mecanismos que impulsan la deficiencia de hierro

Existen varias teorías intentando explicar la deficiencia de hierro en individuos obesos: algunas más aceptadas que otras, variando en relación a grupo etario y comorbilidades previas, así se propone que, en niños y adolescentes, se genera una mayor demanda de hierro debido al crecimiento corporal acelerado, aunque múltiples estudios han demostrado que esto es poco probable (31). Pero la teoría con mayor evidencia y relevancia clínica hasta el momento está encaminada hacia el estado de inflamación crónica que acompaña a los pacientes obesos, en la cual el papel principal está impulsado por la producción de hepcidina, y su influencia en la homeostasis del hierro (18) (32).

El mecanismo inflamatorio ampliamente reconocido y aceptado estimula la producción de hepcidina por el hígado, esta proteína controla la actividad de la ferroportina-1, un exportador de hierro. El aumento de los niveles séricos de hepcidina resultan en una reducción de la absorción de hierro en la dieta a través de la regulación negativa del transportador y el aumento de secuestro de hierro dentro de los enterocitos, hepatocitos y macrófagos que almacenan hierro, lo que conduce a una reducción de la biodisponibilidad del mismo (18) (9). De manera que, en este estado de baja inflamación, la hepcidina se encuentra aumentada tanto en concentración como en su actividad intrínseca (33), su producción es impulsada por las citoquinas estimuladoras, y de estas la IL6 y las leptinas como las principales (Figura 2). (18) (34) (35).

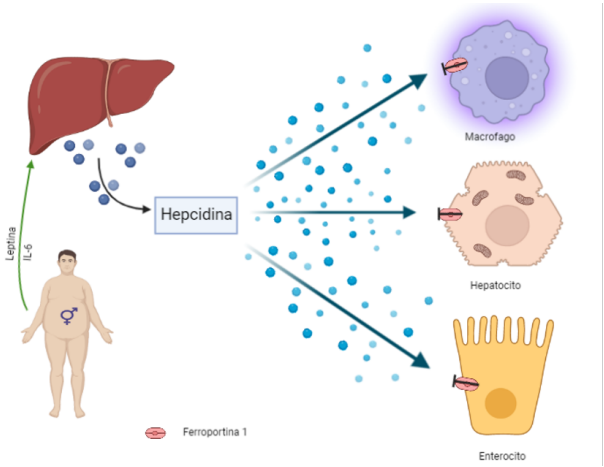


Figura 2: Estado inflamatorio en paciente obeso mediado por la Leptina e IL6 generando mayor expresión de hepcidina a nivel hepático, conllevando al bloqueo del transportador de hierro (ferroportina 1) a nivel de enterocito, hepatocito, y macrófago. Todas las figuras fueron creadas con BioRender.com https://app.biorender.com/illustrations/630ec9b636b0c911dab6ce4f

Obesidad y conteo de glóbulos rojos

Dado que la deficiencia de hierro ya explicada en pacientes obesos puede progresar a ADH, se podría esperar ver esta asociación (obesidad y anemia ferropénica), pero no ha podido ser demostrada, en un gran metaanálisis realizado por Zhao et al. En 2015, solo 4 estudios encontraron mayor riesgo de ADH de los 26 analizados y los resultados difirieron; el OR combinado de ADH en sobrepeso/obesidad individuos fue 1,09 (IC 95 %, 0,57–2,10) (28) sin poder correlacionar esta combinación con base de significado estadístico. Por el contrario, otros autores han encontrado niveles más elevados de hemoglobina en los obesos en comparación con los controles no obesos a pesar de la ferropenia y si han podido encontrar correlación y significancia estadística entre eritrocitosis y obesidad, que podrían explicarse por el desarrollo de comorbilidades asociadas a la obesidad como el síndrome de apnea obstructiva del sueño, síndrome de hipoventilación de la obesidad que evolucionan con policitemia secundaria (10) (36).

Conclusión

Es indiscutible el estado de inflamación crónica persistente de baja intensidad en la obesidad, donde la liberación de marcadores bien definidos como ceruloplasmina, leptina, adiponectina e interleucinas: IL1, IL-6, IL-8 y TNF pueden tener influencia directa sobre los componentes formas de la sangre y efecto sobre la homeostasis de la coagulación. El reconocimiento de leucocitosis absoluta o relativa, el reconocimiento de trombocitosis y el entendimiento de la deficiencia de hierro sin asociarse en la mayoría de casos con anemia por deficiencia de hierro y la eritrocitosis con ferropenia como consecuencia de posibles comorbilidades asociada a la obesidad, son el esqueleto fundamental del entendimiento de las alteraciones hematológicas en esta población de pacientes. Por último, la relación entre obesidad y riesgo TEV se presenta de una manera comparable al riesgo subyacente que podría existir en un individuo no obeso, pero con trombofilia hereditaria y/o mujeres en terapia hormonal estrogénica, dada la alta morbilidad y mortalidad que los eventos trombóticos pueden conllevar en estos pacientes. Es sumamente importante que con estos hallazgos uno de los puntos clave dentro del tratamiento médico sea incentivar la pérdida de peso para reducir morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

Bibliografia

1. *Alan Jakson HPEB. Energy balance and body fatness The determinants of weight gain, overweight and obesity. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. 2018;: p. 1-124.*
2. *Organization WH. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles. World Health Organization. 2014; 17.*
3. *Evauation IfHMa. Global Burden of Disease Compare. University of Washington. 2017.*
4. *Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. Acta Physiol Scand. 2005; 184: p. 285–293.*
5. *Cyrile Curat AMea. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. Diabetes. 2007; 53(5): p. 1285-1292.*
6. *Johanna C. Purdy MaJJS. The hematologic consequences of obesity. European Journal Haematology. 2021; 106(3): p. 306–319.*
7. *Eric P Zorrilla 1 MSAea. Interleukin-18 controls energy homeostasis by suppressing appetite and feed efficiency. The National Academy of Sciences of the USA. 2007; 104(26): p. 11097–11102.*
8. *Fatemeh Haidari BAea. Association of Hematological Parameters with Obesity- Induced Inflammation Among Young Females. International Journal of Preventive Medicine. 2020; 11(55): p. 1-6.*
9. *Ana Cepeda Lopez IAea. Does Obesity Increase Risk for Iron Deficiency? A Review of the Literature and the Potential Mechanisms. International Journal for Vitamin and Nutrition ResearchVol. 2013; 80(45): p. 263-270.*
10. *Mingyi Chen AKea. Hematological disorders following gastric bypass surgery: emerging concepts of the interplay between nutritional deficiency and inflammation. BioMed Research International. 2013; 2013: p. 1-8.*
11. *Bruce A. Reeder ea. Obesity and its relation to cardiovascular disease risk factors in Canadian adults. CAN MED ASSOC J. 1992; 146(11).*
12. *Giovanni Davì MTGa. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. Jama. 2008; 288(16): p. 2008-2014.*
13. *Jeong HRLHSea. Positive Associations between Body Mass Index and Hematological Parameters, Including RBCs, WBCs, and Platelet. children. 2022; 9(109).*
14. *Soehnlein O,SS,ea. Neutrophils as protagonists and targets in chronic inflammation. Nat Rev Immunol. 2017; 17: p. 248–261.*
15. *Herishanu Y ROea. Leukocytosis in obese individuals: possible link in patients with unexplained persistentneutrophilia. 2014; 76: p. 516-520.*
16. *Julius Stevo EBea. In prehypertension leukocytosis is associated with body mass index but not with blood pressure or incident hypertension. Journal of Hypertension. 2014; 32(2): p. 251-259.*
17. *Maria Pini DHRea. Hematological and acute-phase responses to diet-induced obesity in IL-6 KO mice. Citokine. 2011; 56.*

18. *Johanna C. Purdy ea. The Hematologic Consequences of Obesity. 2021; 106(3).*
19. *Maria Pini DHea. Hematological and acute-phase responses to diet-induced obesity in IL-6 KO mice. Cytokine. 2011; 56(3).*
20. *Vijayashree Raghavan DGea. Relevance of Haematologic Parameters in Obese Women with or without Metabolic Syndrome. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016; 10(5).*
21. *Dorit Samocha-Bonet DJea. Platelet Counts and Platelet Activation Markers in Obese Subjects. Mediators of Inflammation. 2008; 2008(6).*
22. *Walter Ageno CBea. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. 2008; 1(117): p. 93-102.*
23. *Abdollahi M CMea. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. Thromb Haemost. 2008; 89(3).*
24. *Katrin Schäfer SK. Adipokines and Cardiovascular Disease. Frontiers in Research. 2011; 38.*
25. *Gemma Vilahur SBAea. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis. Cardiovascular Research. 2017; 113: p. 1046–1054.*
26. *Claudia Dellas KSa. Absence of leptin resistance in platelets from morbidly obese individuals may contribute to the increased thrombosis risk in obesity. Thromb Haemost. 2008; 100(6).*
27. *Prachi Singh TEPea. Leptin upregulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human vascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 2010; 392(1).*
28. *L Zhao XZ,a. Obesity and iron deficiency: a quantitative meta-analysis. obesity reviews. 2015; 16(12): p. 1081-1093.*
29. *Elmar Aigner AFea. Obesity as an Emerging Risk Factor for Iron Deficiency. Nutrients. 2014; 6(9): p. 3587-3600.*
30. *Ana Margarida Monteiro CMCea. Iron Deficiency and Obesity – Are we Diagnosing with Appropriate Indicators? Acta Medica Portuguesa. 2018; 31(9): p. 478-482.*
31. *G Farhat ELea. Inadequacies of micronutrient intake in normal weight and overweight young adults aged 18-25 years: a cross-sectional study. Public Health. 2016; 167: p. 70-77.*
32. *Andrés Sánchez PRea. Micronutrient Deficiencies in Morbidly Obese Women Prior to Bariatric Surgery. Obesity Surgery. 2016; 26(2).*
33. *Bomee Chung TCea. Hepcidin Decreases Iron Transporter Expression in Vivo in Mouse Duodenum and Spleen and in Vitro in THP-1 Macrophages and Intestinal Caco-2 Cells. The journal of nutrition. 2010; 139(8).*
34. *Emanuele Miraglia del Giudice 1 NSea. Hepcidin in obese children as a potential mediator of the association between obesity and iron deficiency. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010; 94(12): p. 5102-5107.*
35. *Luc Rochette AGea. The iron-regulatory hormone hepcidin: A possible*

therapeutic target? Pharmacology and Therapeutics. 2021; 146: p. 35-52.

36. *Jeong HR. Positive Association Between Body Mass Index and Hematologic Parameters, Including RBC, WBC and Platelet Count, in Korean Children and Adolescent. Children (Basel). 2022; 9(1).*
37. *Hwal Rim Jeong ea. Positive Associations between Body Mass Index and Hematological Parameters, Including RBCs, WBCs, and Platelet Counts, in Korean Children and Adolescents. Children. 2022; 9(109).*

CAPÍTULO 11

Obesidad y Estados Protrombóticos

Dr. Pedro René Torres Cabezas

Resumen
El problema mundial de la obesidad como pandemia viene en incremento y cada vez son más los aspectos fisiológicos alterados por esta patología, la alteración de la hemostasia por la obesidad se ha propuesto desde hace varias décadas, sin embargo, con el mayor entendimiento de los procesos fisiológicos y las pruebas diagnósticas a nivel molecular se ha determinado que la hipoxia, la inflamación y el estrés oxidativo son los determinantes principales de lesiones a nivel endotelial, activación plaquetaria, aumento de la coagulación y disminución de la fibrinólisis.
En el presente capítulo se ha revisado el proceso de hemostasia en condiciones normales, entendiendo los componentes de coagulación, anticoagulación y fibrinólisis, para comprender cómo la obesidad afecta los diferentes mecanismos fisiológicos.
Los estados protrombóticos son aquellas situaciones donde existe un desequilibrio entre las actividades anticoagulantes y procoagulantes lo que ocasiona una situación propensa para la formación de coágulos en circunstancias anómalas o inapropiadas. Las causas que desencadenan estados protrombóticos son múltiples y se dividen en hereditarias y adquiridas.
En el paciente crítico obeso pueden coincidir varios predisponentes además de los propios de la obesidad como son la presencia de dispositivos intravasculares, la dificultad para la movilidad, la lesión endotelial propia de la enfermedad de base, las dosis no óptimas de fármacos antocoagulantes, entre otros factores, que hacen del paciente obeso en las unidades de cuidados intensivos un reto para el manejo, en el que siempre debemos considerar un estado protrombótico que incrementa el riesgo de complicaciones tromboembólicas.
Palabras claves: obesidad, estados protrombóticos, enfermedad tromboembólica venosa.

Abstract
The global problem of obesity due to the pandemic has increased and the physiological aspects altered by this pathology are more frequent. The alteration of hemostasis due to obesity has been proposed for several decades, however, with the greater understanding of physiological processes and diagnostic tests at the molecular level, it has been determined that hypoxia, inflammation and oxidative stress are the determinants. main causes of endothelial lesions, platelet activation,

increased coagulation and decreased fibrinolysis.
This chapter studies the hemostasis process under normal conditions, understanding the components of coagulation, anticoagulation and fibrinolysis, to understand how obesity affects the different physiological mechanisms.
Prothrombotic states are those situations where there is an imbalance between anticoagulant and procoagulant activities, resulting in a situation prone to clot formation under abnormal or inappropriate circumstances. The causes that trigger prothrombotic states are multiple and are inherited or acquired.
In the obese critically ill patient, several predisposing factors may coincide, in addition to those typical of obesity, such as the presence of intravascular devices, difficulty in mobility, endothelial damage typical of the underlying disease, non-optimal doses of anticoagulant drugs, among other factors. This situation makes the patient obese. a challenge in intensive care units where we must always consider a prothrombotic state that increases the risk of thromboembolic complications.
Key words: Obesity, prothrombotic states, venous thromboembolic disease.

Introducción

La obesidad se relaciona con un mayor riesgo de presentar eventos trombóticos secundario a un estado que promueve la formación de coágulos en el interior de la vasculatura conocido como estado protrombótico. Esto ocasiona que los pacientes con obesidad estén permanentemente con un riesgo que incrementa la morbilidad e incluso la mortalidad de estos individuos sobre la población general.

Para entender como la obesidad promueve la formación de trombos es indispensable comprender la hemostasia normal, los conceptos principales de hemostasia primaria y secundaria, la nueva teoría celular de la coagulación, los factores anticoagulantes y la fibrinolisis.

Varios factores pueden llevar a estados protrombóticos, pero no todos los pacientes presentarán eventos trombóticos, al conocer las definiciones, los diferentes factores, como se clasifican y la posibilidad de que más de un factor se presente en un mismo paciente, se explica la presencia de complicaciones trombóticas más frecuentemente en un grupo de pacientes.
La fisiopatología de los estados protrombóticos en los pacientes obesos es extensa y se explica principalmente por fenómenos que forman la triada de la obesidad hipoxia, inflamación y estrés oxidativo, estos fenómenos interactúan ocasionando daño a nivel endotelial, aumento de la actividad plaquetaria, aumento de la coagulación y disminución de la fibrinolisis. Haciendo del paciente obeso un reto en el manejo clínico.

Coagulación, anticoagulación y fibrinolisis, un equilibrio necesario para la hemostasia efectiva:

La hemostasia es un complejo sistema donde intervienen células, moléculas tisulares y moléculas diluidas en el plasma sanguíneo que cumplen con dos funciones esenciales, en primer lugar mantiene la sangre en un estado líquido como un fluido que puede circular a través de los vasos sanguíneos incluyendo el delgado sistema capilar; en segundo lugar permite suprimir la salida de sangre a través de lesiones en las paredes de los vasos sanguíneos, en este proceso crea una red de fibrina que mecánicamente obstruye la fuga de sangre así como también inicia el proceso de reparación tisular; es así, que este es un sistema que debe actuar de manera rápida, localizada y regulada para cumplir con las funciones indicadas, ante las fallas en el sistema de hemostasia se pueden presentar trombosis o hemorragias (1).

El endotelio es un sistema orgánico ampliamente distribuido en todo el organismo que cumple un papel primordial en varios procesos metabólicos, una de las funciones principales del endotelio es mantener la sangre en su estado de fluido y controlar el sangrado en los sitios de lesión (2). Ante la perdida de la continuidad del endotelio, se activa un complejo sistema cuyo objetivo es evitar la pérdida de sangre e inducir la reparación de la zona afectada, en el participan fenómenos moleculares y eventos biológicos que actúan de manera progresiva y exponencial(3). El proceso fisiológico que lleva a la formación de un coagulo estable sobre una zona afectada de la vasculatura se ha venido estudiando ampliamente, de manera inicial se propusieron teorías basadas en modelos de laboratorio que demostraban la progresiva activación in vitro de diferentes factores a través de dos vías bien diferenciadas que se denominaron vía intrínseca y extrínseca de la coagulación, ambas vías confluyen en una zona común dependiente de la activación del factor X que lleva finalmente a la formación de la fibrina para permitir la estabilidad del coagulo. (4)

En el año 2003 Maureane Hoffman publica un nuevo modelo de coagulación basado en la interacción celular y el rol del factor VII activado, conocido hasta la actualidad como el modelo celular de la coagulación, el cual ha sido ampliamente aceptado por considerarlo una explicación más cercana a la fisiología in vivo de la coagulación (5). El proceso fisiológico que permite controlar la formación de los trombos en el interior de los vasos sanguíneos es la fibrinolisis, en este proceso interviene una nueva cascada de factores plasmáticos que concluyen en la activación de plasminógeno a plasmina que rompe las fibras de fibrina en productos de degradación de la fibrina como el dímero d (6).

En el presente capítulo se realizará una breve descripción de los procesos normales de la coagulación como un preámbulo para entender los fenómenos patológicos que llevan a la generación de estados protrombóticos, para finalmente entender como la obesidad es capaz de

potenciar estos fenómenos haciendo más frecuente la generación de estados protrombóticos y sus complicaciones en estos pacientes.

Hemostasia primaria:
La hemostasia primaria tiene como objetivo la formación de un tapón plaquetario que inicia pocos segundos después de la lesión vascular, en este proceso se produce la interacción de las plaquetas con células endoteliales, con otras células del sistema inmunitario y con componentes de la matriz extracelulares, que además de iniciar la formación del tapón plaquetario redistribuyen la circulación por vasoconstricción de la zona afectada. Durante el proceso de hemostasia primara se producen los siguiente pasos adherencia, secreción de gránulos y agregación para formar un primer coágulo que en lo posterior con la activación de los factores de la coagulación y la red de fibrina llevara a la contracción y consolidación del coágulo (1).

Adhesión plaquetaria:
Las plaquetas circulan en los vasos sanguíneos en íntimo contacto con sus paredes, recubriendo el interior de los vasos sanguíneos el endotelio intacto impide la activación plaquetaria al comportarse como una barrera monocapa que no permite el contacto con las sustancias de la matriz subendotelial, el endotelio intacto además produce sustancias inhibidoras de la activación plaquetaria como el óxido nítrico (ON) y prostaglandina I2 (PGI2). Cuando se pierde la continuidad del endotelio o este se encuentra inflamado, estos mecanismos protectores se pierden y las plaquetas pueden adherirse a las superficies lesionadas (7).
El proceso de adhesión plaquetaria esta mediado por receptores localizados en la superficie de la membrana: el complejo GPIb-GPIX-GPV y el complejo GPVI/FcRγ. El GPIbα es la zona del complejo GPIb-GPIX-GPV encargada de unirse a múltiples ligandos, entre estos se encuentra en la adhesión plaquetaria el Factor de Von Willebrand (FVW), multímeros del factor de Von Willebrand o tromboplastina, en la fase de coagulación puede unirse a cininógeno de alto peso molecular, Factor XII, Factor XI, trombina; puede unirse a receptores celulares endoteliales activados del tipo selectina P y a receptores en leucocitos del tipo αMβ2. El complejo GPIV/FcRγ se une al colágeno y laminina presentes en la matriz subendotelial (8).
En las plaquetas humanas, el receptor GPVI es predominantemente eliminado por la metaloproteinasa ADAMTS10, el receptor GPIbα es eliminado por ADAMTS17 entre otras proteasas y ADAMTS13 escinde e inactiva el FvW (8).
El Factor de Von Willebrand (FVW) es una proteína multivalente de~ 250KDa, este se encuentra almacenado en el interior de los gránulos α de las plaquetas, en los Cuerpos de Weibel Palade de las células endoteliales, en la matriz subendotelial unido al colágeno y laminina, y en pequeñas

cantidades libre en el plasma. Ante un proceso de lesión vascular se expone el FVW subendotelial que se liga a la unidad GPIbα, el colágeno y laminina se unen a la unidad GPVI/FcRγ en un proceso de unión reforzada por las integrinas α2β1 (anteriormente conocida como GPIa/IIa) y α6β1 (8).

Activación y secreción plaquetaria
La unión de los receptores GPIbα y GPIV a sus ligandos lleva al proceso de activación plaquetaria, el dominio intracelular del GPIV produce la activación de la cinasa SyK, una cinasa de la familia SRC que activa la fosfolipasa C, eleva la concentración de calcio citosólico lo que produce cambios en el citoesqueleto con cambios en la forma de la plaqueta y promueva la secreción granular, además por vías dependientes o no de cinasa SyK incrementa la generación de especies reactivas de oxígeno (EROS) por activación de NAPH oxidasa (8).

El tromboxano A2 es uno de los más potentes activadores plaquetarios ya que favorece la amplificación de la señales activadoras y el reclutamiento de plaquetas, se sintetiza en el interior de la plaqueta, la activación de los receptores P2Y1/P2Y12 de ADP y de los receptores PAR-1 y PAR-4 de trombina estimula la formación de trombina por un mecanismo dependiente de fosfolipasa A2, esta enzima a partir de fosfolípidos de membrana forma ácido araquidónico que es el sustrato de la enzima cicloxigenasa-1 (COX-1), por acción de esta se producen endoperoxidos cíclicos de prostaglandinas PGC2 y PGH2, sobre estas actúa la tromboxano A2 sintasa que conduce a la generación de tromboxano A2, este además de promover la activación de plaquetas contrae el músculo liso vascular a nivel local (9,10).

La trombina es un potente agonista capaz de activar a las plaquetas a través de su interacción con los receptores GPIb-IX-V como ya se ha explicado y especialmente con los Receptores de Proteasa Activados (PAR). Se han identificado 4 subgrupos de PAR, los PAR-1 y PAR-4 median las respuestas plaquetarias a la trombina en humanos, el PAR-3 actúa como cofactor del PAR-4 en la activación y el PAR-2 no se ha encontrado en plaquetas humanas. Los PAR-1 son sensibles a bajos niveles de trombina mientras los PAR-4 requieren altas concentraciones para su activación, de igual manera se ha demostrado que la inhibición de los PAR-1 es suficiente para detener la vía de activación plaquetaria dependiente de trombina, es por eso que se considera estos los receptores más importantes responsables de la mayor parte de la acción activadora plaquetaria de la trombina y son el objetivo de inhibición nuevas terapias antitrombóticas en estudio (11,12). Los receptores PAR se encuentran en muchos otros tipos de células y actualmente se encuentran en estudio en varias patologías como preeclampsia, carcinoma ductal de páncreas, covid

19 entre otras (13–15).

Las plaquetas contienen más de 300 sustancias que son secretadas desde sus gránulos intracelulares, muchas de ellas han sido ampliamente estudiadas, aun así, se siguen encontrando nuevas interacciones moleculares que vinculan a las plaquetas con varios procesos biológicos entre los que están la coagulación, la inflamación, el crecimiento de células cancerígenas entre otros. Muchas de estas moléculas tienen una función autócrina que ocasiona cambios específicos sobre las funciones de la misma plaqueta y permite cambiar su expresión, esta es la razón por la que específicamente en el proceso de la coagulación la plaqueta que inicialmente se acerca al endotelio agredido tiene características distintas a la plaqueta que se agrega para formar el coágulo (7).
En el interior de las plaquetas existen tres tipos de vesículas que pueden secretarse, los gránulos densos, los gránulos alfa y los lisosomas.
Los gránulos densos son pequeñas vesículas libres en el citoplasma plaquetario, su número es menor que el de los gránulos alfa, se encuentran entre 3 a 8 gránulos densos en cada plaqueta y tienen un diámetro de 200 a 300 nm, son los primeros en liberarse por un proceso calcio dependiente secundario a la activación de la fosfolipasa C, el contenido de los gránulos densos se muestra en la figura 1. La serotonina e histamina rápidamente liberadas por estos gránulos contribuyen al proceso de vasoconstricción que disminuye el flujo en la zona lesionada (7)(16).
Los gránulos densos secretan ADP que se une con dos receptores de la familia P2Y, los P2Y1 actúan aumentando la activación de la fosfolipasa C, están relacionados con la agregación plaquetaria y el cambio en la forma de la plaqueta; los receptores P2Y12 ejercen su efecto por inhibición de la adenilatociclasa que disminuye la formación de AMPc, esto incrementa la activación plaquetaria, se relacionan con amplificación y estabilización del coágulo, sin embargo, es necesaria la estimulación conjunta de los dos tipos de receptores para un adecuada progresión de la formación del trombo (11)(10).
La activación plaquetaria no se da de forma homogénea in vivo, incluso la liberación de calcio y del contenido de los gránulos alfa puede diferir en un grupo de plaquetas cercanas, es así, que en el año 2013 Stalker propone el modelo de la formación del trombo plaquetario de núcleo y cubierta (core and shell), describiendo que las plaquetas que forman parte del núcleo presentan una expresión más estable de selectina P lo que hace más densa su unión, mientras en la zona de cubierta se aprecia una unión más porosa con menor expresión de selectina P. El reclutamiento de plaquetas hacia la zona de cubierta es muy dependiente de ADP, la inhibición del receptor P2Y12 disminuye el crecimiento de la cubierta pero no afecta a las plaquetas del núcleo (7).

El calcio liberado de los gránulos densos es esencial para mantener una

adecuada hemostasia, este actúa en varios pasos de la cascada de la coagulación, así como también en la activación de la vía protrombinasa. Los polifosfatos (poli P) liberados de los gránulos densos son polímeros lineales altamente aniónicos que se sintetizan desde el ATP, los poli P se unen al factor XII iniciando la coagulación por la vía independiente del factor tisular, se ha demostrado además que los poli P además aceleran la generación de trombina dando estabilidad al coagulo (7); algunos polifosfatos de diadenosina actúan como antagonistas parciales del receptor de ADP lo que contribuye a limitar la activación plaquetaria una vez esta se inicia (11).
Los gránulos alfa son más abundantes que los densos, se encuentran de 50 a 80 por plaqueta, tienen un diámetro de 200 a 500 nm y ocupan un 10% del volumen plaquetario, en los últimos años se ha podido diferenciar tres subtipos de gránulos alfa por su morfología, los gránulos esféricos tienen una matriz heterogénea y zonas de túbulos que contienen FvW de 12 nm, gránulos multivesiculares y los gránulos tubulares, sin embargo no se ha determinado aún con claridad las diferencias en las funciones de estos subtipos (16).
Los gránulos alfa contienen una gran cantidad de moléculas, varias de ellas asociadas a la membrana celular plaquetaria y otras solubles, estas participan en múltiples procesos como adhesión, coagulación, inflamación, crecimiento celular, defensa del huésped (11); el contenido de los gránulos alfa se detalla en la tabla 1.
En relación con el proceso de hemostasia primaria, los gránulos alfa contienen FvW, fibrinógeno y trombospondina que propagan la adhesión y activación plaquetaria; los gránulos alfa contienen también moléculas de adhesión del complejo GPIb-IX-V y GPVI que se transportan a la superficie de la plaqueta aumentando la adhesión, y moléculas αIIbβ3 y selectina P que amplifican la agregación plaquetaria (7).

Los lisosomas plaquetarios contienen varias enzimas con capacidad de romper proteínas, carbohidratos y ésteres fosfato, de esta manera facilitan la degradación de la matriz extracelular (11).

La unión de los receptores de adhesión GPIb-GPIX-GPV y GPVI activa múltiples sistemas de segundos mensajeros como tirosinacinasas, calcio, fosfolipasa C, fosfoinositol 3 cinasa, AMPc, estos producen 4 cambios principales a nivel plaquetario:

1. Reorganización del citoesqueleto de actina con aplanamiento del cuerpo plaquetario y extensión de pseudópodos (lamelópodos y filópodos), lo que incrementa la superficie de cobertura y adhesión de cada plaqueta.

2. Activación de la fosfolipasa A con liberación de ácido araquidónico desde los fosfolípidos de membrana, donde por acción de la

cicloxigenasa se incrementa la concentración de prostaglandinas y tromboxano A2, el tromboxano A2 es un muy específico y potente agonista de la activación plaquetaria aumentándola de forma muy importante.

3. Los gránulos intracelulares se unen al sistema canalicular de membrana, se promueve la liberación de su contenido con la activación de las múltiples funciones ya señaladas.

4. Aumenta la concentración de la integrina αIIbβ3 (GPIIb/IIIa) así como estimula su activación permitiendo su unión al fibrinógeno y agregación plaquetaria (9).

Agregación plaquetaria

El proceso de agregación plaquetaria es el paso final en la hemostasia primaria, la función de este es permitir la formación de un coágulo blanco sobre el que actuará la hemostasia secundaria para su estabilización. Para que el proceso de agregación sea efectivo los pasos que se producen son inicialmente la adhesión del dominio GPIbα y GPVI al FvW y colágeno respectivamente estimulando la secreción de los gránulos de sustancias con actividad autócrina, el ADP y el tromboxano interactúan con receptores y por sistema asociado a proteína G amplifican las señales e inducen la activación plaquetaria secundaria con un cambio conformacional en la actividad de la integrina αIIbβ3 (8).

La molécula αIIbβ3 es una integrina de superficie anteriormente conocida como GPIIb/IIIa, esta se encuentra en plaquetas, megacariocitos, mastocitos, basófilos y algunas células tumorales. Es la proteína de unión más abundante en la superficie plaquetaria, representa el 17% de la masa de la membrana plaquetaria y se encuentra también en el interior de los gránulos alfa, esto permite que con la activación y salida de los gránulos aumente la cantidad de integrina en la superficie, en condición de reposo se encuentra en la superficie de la plaqueta en un estado de baja afinidad y que con la activación plaquetaria pasa a un estado de alta afinidad permitiendo una agregación plaquetaria a nivel molecular (11).

Las señales de activación intracelulares actúan sobre los dominios citoplasmáticos de αIIbβ3 ocasionando la activación a un cambio a un estado de alta afinidad para ligar fibrinógeno y FvW, estas moléculas al ser polivalentes actúan como puentes permitiendo la unión de varias plaquetas a la vez lo que lleva a la formación de agregados plaquetarios. La integrina αIIbβ3 en estado de alta afinidad se une también con moléculas de vitronectina, fibronectina y trombospondina-1 que median la adhesión plaquetaria a estructuras subendoteliales y regulan la agregación plaquetaria (9,11).

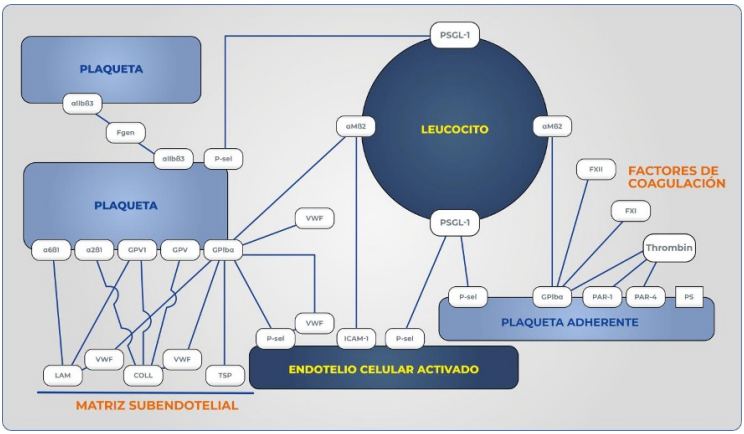


Figura 1. Interacción plaqueta – endotelio – leucocito. (8)

Las plaquetas y la inflamación

Una vez se han unido las plaquetas entre si y con el endotelio, se genera una unión fuerte mediada por fibrina en la hemostasia secundaria para formar un coágulo estable que detenga la hemorragia, el siguiente paso será iniciar el proceso de reparación tisular, para este se produce una cooperación bidireccional entre el sistema hemostático e inmune. Las plaquetas unidas de manera estable al endotelio y matriz subendotelial promueven la captura de células inmunitarias circulantes por la secreción de sus gránulos, en los gránulos alfa se encuentra selectina-P que se expresa en la superficie plaquetaria y permite la unión con monocitos, neutrófilos y linfocitos; en los gránulos alfa se encuentran también citocinas y quimiocinas entre estas la molécula CXCL4 que conduce a la activación y diferenciación de monocitos, la adhesión de neutrófilos y promueve el reclutamiento de monocitos, esto estimula la generación de infiltrado celular inflamatorio subendotelial; en la plaqueta activada se libera además la molécula NAP-2 ligando de CXCR1/2 que genera un gradiente quimiotáctico dentro del trombo en crecimiento. De los gránulos densos se secreta serotonina que promueve la inflamación local y reclutamiento de células inmunitarias circulantes a la pared vascular. Todos estos mecanismos promueven la formación de la placa ateroesclerótica (7).

Dentro de los gránulos plaquetarios se encuentra también la glucoproteína CD40L, esta al liberarse en la degranulación se expresa en la superficie plaquetaria y una parte se libera de la pared por acción de una metaloproteasa-2, tanto el CD40L unido a la pared como el libre en el plasma se une con su receptor CD40 que se encuentra en las células epiteliales, linfocitos B, neutrófilos, células dendríticas, fibroblastos y

y músculo liso vascular, de esta manera se promueve la inflamación, a nivel de las células endoteliales de la vasculatura coronaria se ha demostrado que esta interacción CD40-CD40L disminuye la liberación de óxido nítrico y aumenta el estrés oxidativo (10).
Los polifosfatos secretados por los gránulos densos estimulan la liberación de bradicinina que participa en la formación de edema por incremento de la permeabilidad capilar (11).

Existe una interacción entre la plaqueta y los leucocitos por la unión de las proteínas de superficie plaquetaria GPIbα y selectina-P con la molécula de adhesión intercelular αMβ2 ligando de GPIbα y el PSGL-1 ligando de selectina P localizados en la superficie del leucocito, sin embargo, existe otro mecanismo recientemente estudiado que potencia esta interacción. Durante la fase inflamatoria la liberación de las trampas extracelulares del neutrófilo (NETs) conlleva la extrusión de ADN junto con proteína nucleares asociadas al ADN entre estas histonas y proteasas de serina como la elastasa del neutrófilo. Ante una estimulación de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) presentes en plaquetas y leucocitos, las dos células presentarán cambios, las plaquetas incrementan la expresión de selectina P, en los leucocitos se incrementa la expresión de αMβ2 y se libera las NETs, estás ayudan a atrapar a los microorganismos pero también, localiza y facilita la respuesta plaquetaria debido a que las histonas liberadas se unen al dominio A1 del FvW, esto puede dirigir y favorecer la interacción GPIbα – FvW en sitios de lesión o infección (8).

Hemostasia secundaria
Se denomina hemostasia secundaria al proceso por el cual el coágulo blanco formado por agregación plaquetaria, alcanza una estabilidad mayor gracias a la activación de fibrina. Este proceso se produce por una serie de reacciones en las que intervienen varias proteínas plasmáticas, celulares y cofactores que en un proceso sucesivo llevan a la conversión de fibrinógeno en fibrina con la conformación de una malla definitiva que refuerza el tapón plaquetario y forma el coágulo definitivo (1).

En el proceso de la hemostasia secundaria existen proteínas procoagulantes denominadas factores y proteinas anticoagulantes (antitrombina, proteína C y proteína S) que evitan una coagulación generalizada. Los factores de la coagulación se denominan con números romanos en orden de su descubrimiento (no existe factor VI), estos circulan en el plasma de forma inactiva y participan de manera sucesiva ante la presencia de situaciones desencadenantes (1).

Los factores de la coagulación se han divido en sustratos, cofactores y enzimas; el fibrinógeno es el principal sustrato sobre el que producirá el cambio conformacional para la formación de fibrina, los cofactores que

aceleran la actividad de las enzimas y las enzimas que catalizan nuevos procesos al ser activadas, con excepción del factor XIII, todos los factores con actividad enzimática son proteasas de serina. Según las propiedades físicas los factores de la coagulación se dividen en proteínas de contacto (XII, XI, precalicreina y cininógeno de alto peso molecular), proteínas protrombina (II, VI, IX, X) y proteínas fibrinógeno trombina sensibles (I, V, VIII, XIII) (17).

Los factores dependientes de K se sintetizan principalmente a nivel hepático, en menor grado en el endotelio vascular, son los factores procoagulantes II, VII, IX, X y los anticoagulantes proteína C y proteína S, todos están conformados por 10 a 12 residuos de glutamina que por acción de una reacción mediada por la enzima carboxilasa dependiente de vitamina K sintetiza ácido carboxiglutámico sitio de acción importante de estos factores que permite su unión a calcio. Los factores no carboxilados se conocen como PIVKA (protein induced by Vit. K absence) son la precalicreina, el factor XII y el factor XI (1).

Los cofactores se dividen en dos grupos los procofactores plasmáticos y procofactores celulares. Los procofactores plasmáticos son el Factor V, Factor VIII y cininógeno, el Factor V es una proteína monomérica que circula libre en el plasma, el Factor VIII circula unido al FVW y ante la activación se disocia por proteólisis. Los procofactores celulares son el Factor Tisular (FIII) y la trombomodulina, el Factor Tisular es el único factor de la coagulación que no se encuentra de forma circulante en el plasma, se localiza sobre la membrana plasmática de monocitos y células endoteliales, este se activa únicamente en presencia del Factor VII; la trombomodulina se encuentra en la superficie de células del endotelio vascular y activa la proteína C por lo tanto actúa como anticoagulante. Finalmente el fibrinógeno se encuentra como sustrato libre en el plasma y ante la presencia de trombina activada se convertirá en fibrina (1).

El proceso de activación de la hemostasia secundaria ha sido explicado a nivel in-vitro por la cascada de la coagulación con sus vías extrínseca e intrínseca que confluyen en una vía común.
La vía extrínseca inicia por la activación del factor tisular (F-IIIa) en las membranas de las células endoteliales y monocitos en proceso inflamatorio, el F-IIIa activa al factor VII (F-VII), juntos el F-VIIa + F-IIIa + Ca++ forman el complejo enzimático tenasa de la vía extrínseca que activa el factor X (FXa) (4,17). En la vía intrínseca ante el contacto con superficies de carga negativa se adhieren las proteínas plasmáticas precalicreina, cininógeno de alto peso molecular (CAPM) y factor XII, el factor XII se autoactiva (F-XIIa) en pequeñas proporciones por el contacto con la superficie, esta pequeña fracción de F-XIIa convierte a la precalicreina en calicreína usando como cofactor al CAPM (18), la

calicreína promueve la formación de una gran cantidad de FXIIa, este posteriormente activa al factor XI (F-XIa), el FXIa en asociación con calcio activa al factor IX (F-IXa), el F-IXa se une al factor VIII activado (F-VIIIa) y al calcio y en conjunto forman el complejo enzimático tenasa de la vía intrínseca capaz de activar al factor X al igual que lo hizo la vía extrínseca, el F-Xa dará inicio a los pasos comunes de la coagulación (4,17).

El F-Xa se una al factor V activado (F-Va) y a calcio y forman el complejo enzimático protrombinasa capaz de convertir la protrombina (F-II) en trombina(F-IIa), la trombina (F-IIa) en conjunto con calcio es capaz de convertir el fibrinógeno (F-I) en fibrina (F-Ia), esta fibrina se encuentra en forma de monómeros que sufren polimerización espontánea formando polímeros de fibrina que por acción del factor XIIIa estabilizan esta unión y forman la red de fibrina. Dentro de este proceso, la activación de la trombina a más de activar al fibrinógeno en presencia de calcio cumple con otras funciones como amplificar la activación plaquetaria y activa a los factores V, VIII, XI y XIII para su adecuada participación en la cascada de la coagulación (4,17,19).

Este modelo de cascada de coagulación ha sido identificado in vitro y su utilidad reside en interpretar las pruebas de coagulación, sin embargo, no incorpora el importante rol de las superficies celulares en el proceso de formación del coágulo (20).

Modelo celular de la coagulación:

El modelo celular ha remplazado la teoría clásica de la coagulación y actualmente es el modelo más aceptado in vivo, este propone que el proceso de coagulación se relaciona directamente con superficies celulares y tiene 3 fases iniciación, amplificación y propagación (5,21).

En la fase de iniciación, ante una lesión a nivel del endotelio vascular el factor tisular (F-III) que se encuentra en la superficie de los fibroblastos de la pared de los vasos sanguíneos y algunas otras células como los monocitos se pone en contacto con el plasma, el factor tisular es un receptor de membrana con alta afinidad por el factor VII, la unión de estos utiliza el calcio como puente y activa un evento autocatalítico que escinde en sus fragmentos activos al F-VII y al Factor tisular, el F-VIIa con el F-IIIa forma el complejo enzimático activador del F-X, el F-Xa se une con el F-Va y convierte la protrombina en trombina, sin embargo este es un proceso limitado que produce una pequeña cantidad de trombina. Además, el F-VIIa y el F-IIIa activan al factor IX y el factor IXa se une a la superficie plaquetaria. La cantidad de trombina generada en esta fase es insuficiente para promover la generación de fibrina suficiente para estabilizar el coágulo, pero ya que la trombina es una proteína muy activa sobre las plaquetas y varios factores de coagulación, esta pequeña cantidad de trombina será el inicio de una expansión exponencial procoagulación (5,21).

En la fase de amplificación la trombina generada en la fase de iniciación ejerce sus efectos enzimáticos sobre los factores V, VIII, XI, produciendo sus moléculas activas F-Va, F-XIa y sobre el F-VIII que circula unido al FvW liberándolo, todos estos factores se posicionan sobre la superficie plaquetaria permitiendo que efecto sea más efectivo. La trombina también se une a sus receptores plaquetarios PAR 4 generando la activación plaquetaria con la consiguiente liberación de ADP, serotonina y tromboxano A2, estás moléculas ampliamente activas estimulan más plaquetas para su activación y secreción de los gránulos α con salida de F-V, F-IX, F-XIII que serán usados en los siguientes pasos, así como también se produce la expresión de las integrinas de superficie αIIbβ3 que permiten una unión más firme entre plaquetas (5,21).

Finalmente, en la fase de propagación el F-IXa se encuentra en la superficie plaquetaria con el F-VIIIa formando el complejo enzimático activador del F-X, el F-Xa se une con el FVa formando la trombinasa que cataliza la conversión de protrombina en trombina en grandes cantidades, esta trombina activa al fibrinógeno en monómeros de fibrina, la fibrina se polimeriza y el F-XIIIa estabiliza la unión entre fibrinas para la formación de la red que estabiliza el coágulo (5,21).

Inhibición de la Coagulación

Los inhibidores de la coagulación regulan la formación del coágulo en el interior de los vasos sanguíneos para prevenir la trombosis arterial y venosa; su función es mantener una hemostasia balanceada y lo logran a través del factor inhibidor del plasminógeno tisular (TFPI), la heparina endógena, la antitrombina y el sistemade proteína C y S (20).

El TFPI se sintetiza en el endotelio, se encuentra también almacenado a nivel plaquetario y hay una pequeña fracción libre en el plasma, es el principal regulador de la generación de trombina en la fase de iniciación, inhibe el factor Xa, VIIIa y FTa (20).

La heparina endógena es una mezcla heterogénea de mucopolisacáridos sulfatados que se encuentran unidos a una proteína central, se almacenan en los gránulos de los mastocitos y se liberan al plasma en los sitios de lesión tisular, la heparina incrementa la concentración de TFPI y se une a la antitrombina potenciando su acción de 1000 a 4000 veces (20).
La antitrombina es una glicoproteina dependiente de vitamina K que se sintetiza en el hígado y a nivel plasmático se une y bloquea de manera irreversible a la trombina y al factor Xa, en menor medida se une y bloquea al F-IXa, F-XIa, F-XIIa, plasmina y calicreína, de esta manera es capaz de inhibir la progresión de la coagulación en múltiples puntos (22).
La proteína C y proteína S son proteasas de serina que inhiben el FVa y FVIIIa. La trombina al unirse con el receptor trombomodulina localizado

en la superficie de las células endoteliales activa la Proteina C que actúa con su cofactor la Proteina S en la inhibición de los factores FVa y FVIII, de esta manera inhiben la formación de los complejos enzimáticos activadores del FX FIIIa-FVa- Ca y FIXa-FVIIIa-Ca (23).

Fibrinolisis

La fibrinolisis es el proceso de disolución del coágulo por hidrólisis de la fibrina catalizado por el sistema activador del plasminógeno (PAS), el PAS es un complejo de cascada proteolítica que regula la activación de la plasmina, una proteasa de serina de amplio espectro). La actividad del PAS esta regulado por factores activadores, inhibidores y receptores celulares (24).

El plasminógeno se sintetiza en el hígado y se libera a la coagulación como cimógeno, sobre este actuarán los factores activadores del plasminógeno convirtiendo la cadena simple de plasminógeno en una cadena doble de plasmina con una cadena pesada A y cadena ligera B unidas por puente disulfuro, el cadena ligera B se encuentra el sitio activo de la plasmina (24).

La reacción de conversión de plasminógeno inactivo en plasmina puede ser catalizada por dos activadores del plasminógeno: el activador del plasminógeno tisular (tPA) y el activador del plasminógeno urocinasa (uPA).

El tPA es una proteasa de serina con alta afinidad por la fibrina y el plasminógeno. Es sintetizado principalmente por las células endoteliales y liberado al plasma como polipéptido de cadena simple, en este estado ya presenta actividad para la conversión de plasminógeno a plasmina, sin embargo, el mismo plasminógeno cataliza el clivaje proteolítico de esta molécula cambiando su conformación a una cadena doble con 10 a 50 veces mayor capacidad de activación de plasmina (24).

El uPA es una proteasa de serina con expresión mínima en células normales, sin embargo, se aprecia un incremento en su concentración en células cancerígenas. Inicialmente fue identificada en orina, pero actualmente se conoce su presencia en otros fluidos biológicos como plasma y líquido seminal. No posee afinidad por la fibrina, activa al plasminógeno en procesos de remodelación tisular fisiológicos y patológicos. Se sintetiza y libera como polipéptido de cadena simple con características de cimógeno llamado pro-uPA, este tiene cierta actividad activadora del plasminógeno, pero aumenta hasta 250 su potencia para generar plasmina al producirse el clivaje proteolítico que forma el polipétido de dos cadenas uPA. La conversión de pro-uPA en uPA es activada por varias proteínas siendo la plasmina la más efectiva (24).

El receptor para uPA (uPAR) se encuentra en monocitos, células endoteliales, células del sistema circulatorio, fibroblastos, espermatozoides y células epidermoides de carcinoma, consiste en una cadena simple polipeptídica con 3 dominios DI, DII y DIII, se una a las membranas

celulares por un anclaje dependiente de glicosilfofatidilinositol (GPI). El uPAR se puede encontrar unido a membranas como un complejo completo DI+DII+DIII+GPI, la región de unión DI-DII es particularmente sensible a la actividad de varias proteasas por lo que puede liberarse en DI y presentarse en las membranas como DII+DIII+GPI, adicionalmente estas moléculas DI+DII+DIII+GPI y DII+DIII+GPI pueden sufrir un clivaje en el GPI liberándose de las membranas celulares y presentándose en forma soluble en la sangre en baja cantidad, aunque en procesos inflamatorios o neoplásicos se puede observar incremento de su concentración. La unión uPA a su receptor además de la activación del plasminógeno, es capaz de generar varias actividades biológicas en la superficie celular como remodelación de la matriz extracelular, adhesión celular, migración celular y señalización intracelular (24).

La fibrina por si mismo es un activo promotor de la fibrinolisis ya que provee de una superficie que propicia la unión de plasminógeno y tPA, la presencia de residuos de lisina en el extremo C-terminal de la fibrina actúan como zonas de unión que direccionan al plasminógeno permitiendo ser más efectivamente clivado por tPA acelerando la generación de plasmina (24).

La regulación negativa de la plasmina previene condiciones hiperfibrinolíticas, esta regulación se puede producir a varios niveles. Sobre los activadores del plasminógeno, los inhibidores de la activación del plasminógeno 1 y 2 (PAI-1 y PAI-2) inhiben la actividad tanto de uPA y de tPA; la actividad de la plasmina puede disminuirse por acción de los inhibidores de proteasa α2 antiplasmina y α2 macroglobulina; sobre la superficie del coágulo sanguíneo el inhibidor de fibrinolisis activada por trombina (TAFI) remueve la lisina del extremo C-terminal de la fibrina limitando la unión de plasminógeno y disminuyendo la formación de plasmina (24).
Las plaquetas pueden limitar la fibrinolisis o promoverla, por un lado, confieren resistencia al trombo por la liberación del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), también se ha descubierto que las plaquetas se relacionan con el Sistema activador del plasminógeno (PAS), ya que en la superficie de las plaquetas activadas se expresa un sitio de unión para enzimas fibrinolíticas y se promueve su activación. De esta manera se indica que en la fase inicial de los procesos hemostáticos las plaquetas promueven los factores antifibrinolíticos que prevalecen sobre los factores profibrinolíticos, pero en etapas posteriores frente a una excesiva activación plaquetaria, las plaquetas pueden apoyar la fibrinolisis por la expresión de los componentes del PAS (24).

Estados protrombóticos
Estados protrombóticos, estado de hipercoagulabilidad o trombofilias, son

aquellas situaciones en las que por desequilibrio entre las actividades anticoagulantes y procoagulantes, existe la posibilidad de desencadenar la formación de un coágulo en circunstancias anómalas o inapropiadas (25). Pueden manifestarse como un evento tromboembólico espontáneo o de severidad desproporcionada al estímulo en territorio venoso, ocasionalmente arterial con tendencia variable a la recurrencia. Los estados protrombóticos predisponen pero no implican la aparición de un evento trombótico, la expresión clínica de estos es multifactorial donde intervienen factores genéticos, ambientales y adquiridos (26).

Los trastornos protrombóticos se clasifican según las guías de la Sociedad Argentina de Hematología 2019 en trombofilias hereditarias y adquiridas, sin embargo, existen enfermedades sistémicas que no se encuentran en esta clasificación pero que se asocian por múltiples mecanismos a eventos trombóticos como son neoplasias, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunes, obesidad, entre otras; existen también terapias farmacológicas como l-aspartasa, talidomida y hormonoterapia que predispones a estados protrombóticos (26). Tabla 2.

Hereditarias	Adquiridas	Secundarias a otras patologías	Secundarias a fármacos	Factores ambientales
Deficiencia de antitrombina	Síndrome antifosfolípidico	Neoplasias hemotológicas y no hematológicas	l-aspartasa	Estasis sanguínea
Síndrome antifosfolípido	Hiperhomocisteinemia (HHcy)	Hemoglobinuria paroxística nocturna	Talidomida	Turbulencias
Deficiencia de proteína C		Síndrome nefrótico	Hormonoterapia	Lesión endotelial
Deficiencia de proteína S		Enfermedad Inflamatoria Intestinal		Temperatura
Factor V Leiden (FVL)		Enfermedades Autoinmunes		Dispositivos intravasculares
Protrombina G20210A (PT20210)		Obesidad – Síndrome metabólico		
Hiperhomocisteinemia (HHcy) / homocistinuria				

Tabla 2: Condiciones asociadas con estados protrombóticos. (Realizado por el autor)

Existen condiciones ambientales que promueven la formación de trombos, las condiciones que llevan a una alteración en la velocidad de circulación de la sangre en el interior de los vasos sanguíneos y de las cavidades

cardíacas, como el estasis que se presenta frente a los episodios de inmovilidad prolongada que disminuye el trabajo de retorno venoso por la bomba muscular, o las turbulencias generadas en el interior de las cavidades cardiacas en procesos arrítmicos, promueven la generación de trombos que pueden ocluir la circulación a nivel local o desprenderse y ocluir territorios localizados a distancia de su lugar de origen (27).

La temperatura, específicamente la hipertermia es un condicionante ambiental capaz de producir un estado protrombótico que en situaciones avanzadas como el golpe de calor puede llevar incluso a una coagulopatía de consumo que tendría las manifestaciones clínicas de la obstrucción vascular asociado a una tendencia al sangrado (28).

La lesión endotelial genera un estado protrombótico por múltiples mecanismos, al perderse la integridad del glucocálix que recubre las células endoteliales, las proteínas de adhesión y activación celular se ponen en contacto con los receptores en las células circulantes ocasionando la adhesión y activación de varios tipos de células que conlleva a un incremento de la inflamación y coagulación local (29).

La presencia de dispositivos intravasculares como catéteres sobre todo cuando permanecen por largos períodos puede ocasionar alteraciones del flujo con tendencia a la turbulencia capaces de promover la formación de trombos (30). En relación con el uso de catéteres venosos centrales la trombosis es la complicación no infecciosa más común, variando en su presentación desde un 5% para eventos sintomáticos, hasta un 14% a 18% de todos los eventos trombóticos reportados (31). Los factores de riesgo asociados con la trombosis relacionada con dispositivos intravasculares se catalogan como relacionados con el catéter en los que están el número de intentos para su colocación, el sitio de colocación, características del catéter como diámetro, número de lúmenes, material; y factores relacionados con el paciente donde están los factores protrombóticos mencionados anteriormente (32). La presencia de dispositivos intravasculares lleva a la generación en su superficie de un recubrimiento conocido como manga de tejido conectivo, este inicia a las 24 horas de la presencia del dispositivo intravascular y se completa alrededor de las dos semanas de permanencia, su formación se relaciona con el depósito de fibronectina en la superficie del dispositivos con el reclutamiento de macrófagos que se diferencian a fibroblastos y músculo liso, esta superficie se genera de manera fisiológica y que no presenta relevancia clínica, su mecanismo de generación no es igual a la trombosis, sin embargo, la relación entre la manga de tejido conectivo y las complicaciones como trombosis e infecciones relacionadas con catéteres aún no es clara (33).
Las complicaciones de los estados protrombóticos más frecuentes son

trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, infarto agudo de miocardio y evento cerebrovascular, aunque en menor medida se puede observar trombosis de otros territorios como trombosis portal, trombosis mesentérica, trombosis arterial distal. Cada una de las patologías expresará las características clínicas relacionadas con las funciones del tejido que se ha visto alterado en su circulación sanguínea.

Obesidad como parte del síndrome metabólico, un factor de riesgo para desarrollar eventos trombóticos.

La obesidad aumenta la probabilidad de enfermedades cardiovasculares, diabetes, desordenes músculo esqueléticos y cáncer, siendo las enfermedades cardiovasculares la primera causa de morbimortalidad en el paciente obeso (34). La obesidad forma parte del síndrome metabólico y se asocia con las anormalidades del metabolismo de la glucosa, la dislipidemia aterogénica e hipertensión arterial; el síndrome metabólico promueve un estado protrombótico en el paciente que en los pacientes obesos se ha manifestado como un riesgo mayor de expresión de eventos trombóticos como infarto agudo de miocardio, accidente cerebro vascular isquémico, enfermedad tromboembólica venosa y enfermedad arterial periférica (34).

Las enfermedades venosas en los miembros inferiores se reportan entre un 25 a 50% de pacientes obesos, entre estas se señalan insuficiencia venosa crónica, venas varicosas, ulcera venosa, y claramente la presencia de estas constituye un factor de riesgo para desarrollar trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar; de igual manera se reporta también que la obesidad se relaciona con sintomatología más intensa de las patologías venosas de los miembros inferiores y constituye mayor dificultad en el diagnóstico, investigación, imagen y tratamiento de estos pacientes. Además del estado de aumento de inflamación e hipercoagulabilidad en el paciente obeso, el aumento de la presión intrabdominal (PIA) modifica la hemodinamia venosa en los miembros inferiores, la PIA elevada se transmite y eleva también la presión venosa femoral, aumenta el diámetro de las venas y favorece a la disminución del flujo sanguíneo y presencia de zonas de estasis en diferentes territorios venosos de los miembros inferiores, esto se incrementa si se asocia un menor efecto de la bomba muscular en pacientes con disminución de la movilidad por sedentarismo o edad avanzada (35).

El síndrome metabólico contribuye con la multifactorial patogénesis de tromboembolismo venoso, dentro los componentes del síndrome metabólico la obesidad es el principal factor de riesgo para desarrollar enfermedad tromboembólica venosa (36). El síndrome metabólico también incrementa en un 17% la recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes que presentaron trombosis venosa

profunda, siendo los principales factores predictores de recurrencia la hiperlipemia y la obesidad (37).
En las unidades de cuidados intensivos los factores de riesgo para presentas complicaciones trombóticas se incrementan en todos los pacientes, situaciones frecuentes como la sepsis, la falla renal aguda, la presencia de catéteres intravasculares, la inmovilidad, el uso de vasoconstrictores entre otros, son factores de riesgo que promueven la estasis, el daño endotelial o la hipercoagulabilidad, factores básicos desencadenantes de estados protrombóticos, al asociarse la obesidad como es lógico el riesgo se incrementa; en la UCI el incremento del IMC se relaciona con mayor riesgo de falla de la terapia farmacológica de tromboprofilaxis, por utilizarse dosis infraterapeúticas que predisponen al desarrollo de ETEV, se sugiere en los pacientes obesos en UCI monitorizar los niveles de antifactor Xa plasmáticos para individualizar la dosis y alcanzar concentraciones plasmáticas efectivas (38).

El síndrome metabólico es un factor de riesgo de complicaciones trombóticas coronarias, ampliamente reconocido, se ha identificado la asociación obesidad con hipertensión arterial como predictor de infarto agudo de miocardio en personas jóvenes, por lo que se enfatiza en la necesidad de la prevención y control del síndrome metabólico desde etapas tempranas, debido a que no se requiere de un tiempo prolongado de exposición a los factores de riesgo mencionados para desarrollar enfermedad coronaria (39). La obesidad aumenta el desarrollo y progresión de la enfermedad arterial coronaria por generar resistencia a la insulina, aumento del tono basal simpático, hipercoagulabilidad e inflamación, esto se relaciona con características encontradas en las placas ateroescleróticas en estos pacientes con mayor tamaño de la placa, presencia de núcleo necrótico y mayor ruptura de la placa; en los pacientes con IMC elevado se requiere el uso de stent coronarios mas largos, sin embargo, la tasa de complicaciones que requieren revascularización coronaria no se incrementa por el IMC alto (40).

La obesidad se relaciona con el evento cerebrovascular isquémico, constituye un factor de riesgo importante, el 35% de los pacientes que presentan un evento cerebrovascular presentan obesidad, pero también la obesidad constituye un factor relacionado con mayor daño cerebral secundario a la isquemia y peor pronóstico neurológico en estos pacientes (41).

La enfermedad inflamatoria intestinal y la obesidad son desordenes inflamatorios sistémicos que predisponen a eventos trombóticos arteriales y venosos, y las complicaciones trombóticas son frecuentes, los mecanismos de generación de trombosis son similares en las dos patologías. La obesidad se relaciona con un estado de inflamación crónico

resultado de la migración e infiltración de macrófagos en el tejido graso secundaria a la producción de citocinas por los adipocitos, estos macrófagos cambian su expresión de macrófago M2 a macrófago M1 con la consiguiente producción de citocinas altamente proinflamatorias del tipo factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), interleucina 6 (IL6) e interleucina 1β (IL1β). Esta inflamación crónica lleva a una disregulación de la homeostasis metabólica que ocasiona resistencia a la insulina que puede llevar a diabetes, dislipidemia, alteraciones de la tensión arterial, enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica, cáncer y trombosis. En la enfermedad inflamatoria intestinal los mecanismos son similares inflamación crónica, alteración de la fibrinolisis, deshidratación y malnutrición. La obesidad en conjunto con la enfermedad inflamatoria intestinal tienen un riesgo de generar un evento trombótico por primera vez recurrente similar al de obesidad y trombofilia hereditaria, terapia estrogénica o sexo masculino, pero tiene menos riesgo que obesidad y cirugía, cáncer, hospitalización o trauma mayor (42).

Fisiopatología de los estados protrombóticos inducidos por la obesidad

La obesidad conlleva a una condición inflamatoria crónica promueve un estado protrombótico por alteración de varios procesos fisiológicos:

1. Integridad de la vasculatura.
2. Función plaquetaria.
3. Coagulación.
4. Fibrinolisis.

Tejido adiposo y alteraciones de la vasculatura:
Disfunción endotelial

El endotelio sano sintetiza y libera moléculas que modulan la cascada de la coagulación, la agregación plaquetaria y la fibrinolisis. Las principales moléculas con acción anticoagulante expresadas por el endotelio son trombomodulina, proteoglicano heparina sulfato, inhibidor de la vía del Factor Tisular (TFPi). La trombomodulina actúa como sitio de unión de la trombina a la proteína C e inactiva al FVa y FVIIIa, las moléculas de tipo heparina actúan como cofactores de la antitrombina III, el TFPi inhibe al FXa x inactivación del complejo FTa + FVIIa. En el endotelio se genera el activador del plasminógeno tisular (tPA) que es capaz de activar la fibrinolisis. El endotelio modula la actividad plaquetaria, expresa en su superficie moléculas CD39 y CD73 que tiene actividad ADPasa frenando la fuerte estimulación plaquetaria por el ADP, el endotelio sintetiza y libera prostaciclina y óxido nítrico, el óxido nítrico se sintetiza desde la l-arginina por acción de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS); además de producir antiagregación plaquetaria, el ON produce vasodilatación al asociarse con el factor hiperpolarizado derivado del endotelio (EDHF). Factor tipo Kruppel 2 es un factor de transcripción endotelial que

incrementa la producción de trombomodulina y de eNOS (34).
La obesidad se relaciona con disfunción endotelial y disminución de la densidad capilar, esto se ha demostrado que compromete la perfusión en varios tejidos como cerebro, músculo, riñón, hígado, tejido adiposo blanco y marrón, esto predispone a múltiples complicaciones (43). Los factores de riesgo cardiovasculares hiperlipemia, estrés oxidativo e inflamación tienen un doble efecto a nivel endotelial, por una parte, activa la liberación de endotelina 1 que promueve la vasoconstricción y es proinflamatorio, por el contrario disminuye la coagulación y vasoconstricción con la liberación de ON y EDHF(34).

La disfunción endotelial se relaciona con la llamada triada de la obesidad donde influyen la hipoxia, inflamación y estrés oxidativo (43).

En relación a la hipoxia secundaria a obesidad, el tejido adiposo blanco actúa como un reservorio de energía por la acumulación de triglicéridos en el interior de los adipocitos, la acumulación de estos promueva la hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos que requiere una mayor angiogénesis para cubrir con los requerimientos de perfusión de este tejido. En el individuo con obesidad la hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo blanco ha sido tan importante que supera a la generación de nuevos vasos sanguíneos por una angiogénesis insuficiente, la resistencia a la insulina asociada a la obesidad disminuye la expresión de genes angiogénicos ocasionando una menor densidad capilar y un menor flujo sanguíneo, sin embargo se aprecia que se produce una hipoxia leve por la baja tasa metabólica del tejido graso, esta hipoxia leve promueve la liberación de factor inducible por hipoxia 1α que activa al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) que potencia la angiogenesis (43).
El adipocito disfuncional promueve el reclutamiento de células inflamatorias que producen citocinas y adipokinas que promueven la inflamación.

Una vía de activación de las señales inflamatoria recientemente expuesta es la respuesta mediada por esfingosina 1 fosfato (S1P), esta se une con los ácidos grasos saturados en el interior de las células endoteliales y de los cardiomiocitos, por la interacción de S1P con el receptor factor asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAF2) se produce la activación de la quinasa 1 activada por el factor de crecimiento transformante (Tak1), esta Tak1 se puede activar también por receptores de reconocimiento de patrones tipo TLR (especialmente TLR4), citocinas o TNFα. El Tak1 activa la vía Iκβα-NFκB que promueve la expresión de genes inflamatorios y bloqueo del receptor de insulina. La unión de S1P en la superficie con HDL promueve la formación del complejo S1P1-B-arrestina 2, que inhibe al NFκB y bloquea la inflamación vascular (44).

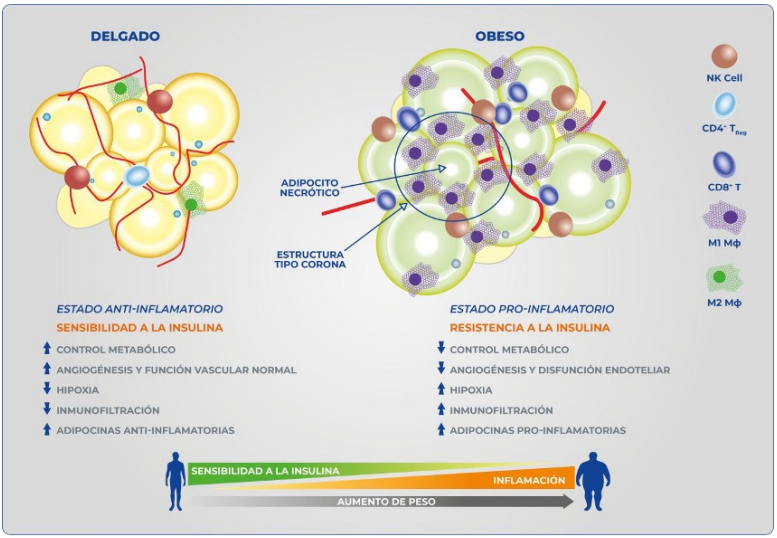


Figura 2. Lesión endotelial en obesidad (45)

Las especies reactivas de oxígeno se producen por varios desencadenantes, el principal es la disminución de la actividad de la eNOS, se asocian otros factores como la presencia de NADPH oxidasas, xantina oxidasa, lipooxigenasa, enzima citocromo p450, moléculas prooxidantes del heme; otro factor asociado es la producción de componentes del sistema renina angiotensina aldosterona secretados por adipocitos disfuncionales.

La activación de las señales de insulina en las células endoteliales aumenta la producción de óxido nítrico, al existir sobre nutrición se interrumpe la cascada de la insulina por mayo expresión de las moléculas p53 y PGC1α que interfieren con la actividad de la eNOS, disminuyendo la producción de óxido nítrico, esto perjudica el reclutamiento capilar, el transporte intertisular de la insulina, el metabolismo de la glucosa y la angiogénesis. La captación de los lípidos por el endotelio regula disponibilidad y almacenamiento en células parenquimatosas, el bloqueo de los transportadores de lípidos endoteliales (CD36, NOTCH1 y VEGFB) limita la captación de lípidos por los tejidos y mejora la sensibilidad a la insulina (43).

Finalmente en la obesidad se produce una disminución de los mecanismos de defensa antioxidantes específicamente de factores de transcripción que promueven la generación de proteínas antioxidantes y favorecen la degradación proteosomal (34).

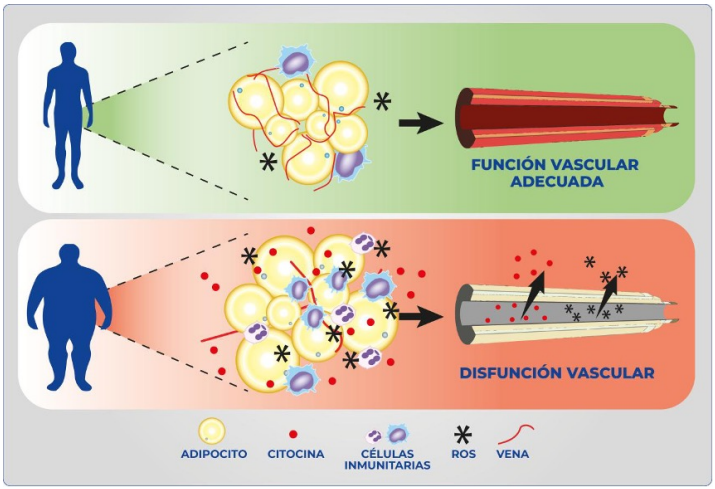


Figura 3. Obesidad y disregulación metabólica asociada como factores de perturban la función vascular. (43)

La disfunción endotelial puede ser revertida con la pérdida de peso que lleva a la disminución del tejido adiposo con menor inflamación y mayor producción de óxido nítrico (34).

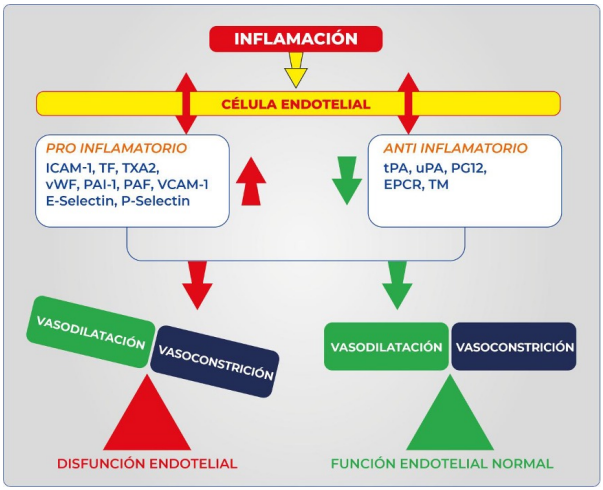


Figura 4. Mecanismos de disfunción endotelial asociados con la inflamación.

Tejido adiposo perivascular y pared vascular

El tejido adiposo por su localización se cataloga como subcutáneo, visceral y perivascular. El tejido adiposo perivascular blanco, presta un soporte

estructural al vaso sanguíneo, así como también tiene funciones de protección en condiciones saludables, sin embargo, en la obesidad puede relacionarse con alteraciones de la homeostasis y de la contractilidad vascular secundarias a la liberación de adipocinas y citocinas inflamatorias. Esta relación se ha constatado con mayor presencia de placa ateroesclerótica en los vasos con mayor tejido adiposo perivascular (47).

Tejido adiposo y función plaquetaria
Las plaquetas juegan un rol primario en la hemostasia y en la generación de estados protrombóticos. En la obesidad puede alterarse en varios procesos fisiológicos.

Hiperactividad plaquetaria
Las plaquetas al activarse presentan varias modificaciones fisiológicas: cambio de forma, cambio de conformación de integrina de adhesión de membrana αIIbβ3 a un estado de alta afinidad hacia el fibrinógeno y FvW, se expresa selectina P, expresa factor tisular, libera agonistas plaquetarios (ADP, TxA2, serotonina), libera PF4, secreta factores de coagulación; estas condiciones pueden verse aumentadas en individuos obesos.

Se reportan disminución en la fluides de las membranas secundaria a cambios en la conformación lipídica de la membrana celular. Aumento del volumen plaquetario, de la producción de tromboxano A2 e incremento de los niveles de calcio libre intracelular. Por el incremento en los niveles de LDL se aumenta la activación plaquetaria por acción sobre el receptor de LDL (CD 36 y LOX1). Los niveles séricos de adiponectina y leptina aumentan la activación de las plaquetas por activación de sus receptores plaquetarios. La lesión endotelial favorece la activación plaquetaria y la secreción de moléculas proinflamatorias como:

- Il1 y CD40L, modificación de la actividad de células endoteliales con producción de proteína quimioatrayente de monocitos – 1 (MCP-1), reclutamiento de monocitos con expresión de estos de moléculas ICAM-1 que permiten su unión a leucocitos favoreciendo la inflamación.
- Factor plaquetario 4 (PF4), activación de los linfocitos T vía quimiocina CXCR3, promueve también la inflamación por la estimulación en la producción de citocinas.
- Péptido activador del neutrófilo endotelial (ENA-78), que promueve la migración de monocitos al sitio de lesión.
- ADP, TxA2 y serotonina que promueven la activación de más plaquetas.

Tejido adiposo sobre la coagulación y fibrinolisis
Factores de coagulación
En los pacientes obesos se aprecia un incremento de la concentración del

fibrinógeno, esta es secundaria a la estimulación de la producción hepática de proteínas de fase aguda fibrinógeno proteína c reacitva por las adipocinas IL6 y FNTα. Se reporta además concentraciones plasmáticas más elevadas de los factores de la coagulación vitamina K dependientes FVII, FIX y FX. Otros factores también elevados en los pacientes obesos son FXIII y FvW (48).

Sistema fibrinolítico

La obesidad se relaciona con una disminución de la actividad del sistema de fibrinolítico tendiendo a formar coágulos fuertemente organizados y con un tamaño superior al necesario lo que puede llevar a la obstrucción vascular. Este se produce por un incremento en la concentración del inhibidor de la activación del plasminógeno – 1 (PAI-1), esta molécula se produce en los adipocitos y plaquetas, su concentración plasmática está relacionada con la cantidad de grasa visceral. Esto se ha confirmado por la evidencia de tiempo de lisis de coágulos más prolongados secundario a aumento de concentración de PAI-1.

Conclusiones

1. La hemostasia efectiva es un mecanismo de protección para evitar la perdida de sangre por las zonas de lesión vascular, que requiere de un fino equilibrio entre los fenómenos procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos para cumplir con su objetivo básico sin sobrepasar su requerimiento hacia la trombosis o quedando insuficiente en los síndromes prohemorrágicos. Los modelos de estudio de la hemostasia han cambiado con los años conforma avanza el conocimiento en el campo, adoptándose actualmente un modelo de coagulación en el que interfieren tanto las células principalmente relacionadas plaqueta y célula endotelial con las moléculas de expresión celular y diluidas en el plasma que permiten la efectiva conformación y mantenimiento del coágulo estable.
2. Los estados protrombóticos se generan por alteraciones que promueven la formación de trombos en el interior de los lechos vasculares sin una ruptura de un vaso sanguíneo o con una respuesta extremadamente amplia en relación a la lesión. Los estados protrombóticos se relacionan con eventos trombóticos que pueden ocasionar importantes complicaciones con incremento de morbilidad e incluso mortalidad.
3. Los desencadenantes de los estados protrombóticos pueden ser alteraciones hereditarias, alteraciones adquiridas, enfermedades o condiciones patológicas que se acompañan de protrombosis, uso de fármacos que promueven la formación de trombos. La presencia de síndrome protrombótico no siempre desarrolla eventos trombóticos, ante ello se sumarán las situaciones clínicas protrombóticas del paciente con factores ambientales como el sedentarismo que promueve

el estasis sanguínea, incrementando la posibilidad de presentar eventos trombóticos mientras más desencadenantes y factores ambientales se asocien.

4. La obesidad se asocia con incremento de los estados protrombóticos y de los eventos trombóticos principalmente la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) con sus constituyentes trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembólica pulmonar (TVP), la formación de placas de ateroma grandes e inestables que conllevan a los síndromes coronarios agudos, el accidente cerebro vascular isquémico y en menor grado las trombosis venosas de territorios no comunes (ej: trombosis portal) y los fenómenos trombóticos arteriales periféricos.
5. La obesidad como parte del síndrome metabólico promueve un estado protrombótico actuando sobre varios procesos fisiológicos, disfunción del endotelio muy relacionada con estados de inflamación y aumento de especies reactivas de oxígeno, hiperactivación plaquetaria con aumento de la agregación, secreción de sus gránulos con mayor agregación e inflamación, aumento de la concentración de varios factores de la coagulación y una fibrinolisis inhibida. Todos estos factores confluyen y hacen del paciente obeso un reto para el manejo médico tanto en su estado basal y con mayor razón durante procesos patológicos que compliquen su condición.

Bibliografia

1. *Grimaldo-Gómez FA. Fisiología de la hemostasis. Rev Mex Anestesiol. 2017;40(2):399–411.*
2. *Aird WC. Endothelium and haemostasis. Hamostaseologie. 2015;35(1):11–6.*
3. *Arnout J, Hoylaerts MF, Lijnen HR. Haemostasis. Handb Exp Pharmacol. 2006;176(PART2):1–41.*
4. *Kumar R. Physiology, Coagulation Cascade: Inherited Disorders, and the Molecular Phenomenon of Alterations in Hemostasis. J Clin Haematol. 2021;2(2):62–4.*
5. *Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor Vlla. Blood Rev. 2003;17:S1–5.*
6. *May JE, Wolberg AS, Lim MY. Disorders of Fibrinogen and Fibrinolysis. Hematol Oncol Clin North Am [Internet]. 2021;35(6):1197–217. Available from: https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.07.011*
7. *Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. Blood Rev [Internet]. 2015;29(3):153–62. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2014.10.003*
8. *Berndt MC, Metharom P, Andrews RK. Primary haemostasis: Newer insights. Haemophilia. 2014;20(S4):15–22.*
9. *Gómez-Gómez B, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene J. Platelet physiology , platelet aggregometry and their clinical usefulness . Med Int mex. 2018;34(2):244–63.*
10. *López A, Macaya C. Plaqueta : fisiología de la activación y la inhibición. Rev Ésp Cardiol. 2013;13:2–7.*
11. *Gremmel T, Frelinger A, Michelson A. Platelet physiology. Semin Thromb Hemost. 2016;42(03):191–204.*
12. *Patelis N, Kakavia K, Maltezos K, Damaskos C, Spartalis E, Matheiken S, et al. An Update on Novel Antiplatelets in Vascular Patients. Curr Pharm Des. 2018;24(38):4558–63.*
13. *Walsh S, Strauss J. Pregnancy-specific expression of protease-activated receptor 1: a therapeutic target for prevention and treatment of preeclampsia? Am J Obs Gynecol. 2022;226:945–53.*
14. *Kothari A, Flick MJ. Coagulation signaling through par1 as a therapeutic target in pancreatic ductal adenocarcinoma. Int J Mol Sci. 2021;22(10):1–14.*
15. *Rovai ES, Alves T, Holzhausen M. Protease-activated receptor 1 as a potential therapeutic target for COVID-19. Exp Biol Med. 2021;246(6):688–94.*
16. *Chen Y, Yuan Y, Li W. Sorting machineries: How platelet-dense granules differ from α-granules. Biosci Rep. 2018;38(5):1–9.*
17. *Dewaswala N, Rathore PK, Mangeshkar S, Huzefa Bhopalwala ;, Gaurav V, Nishant &, et al. Coagulation Factors: An Overview. In: Studies on Components of Blood & Their Functions [Internet]. 2020. p. 1–12. Available from: https://www.researchgate.net/publication/*

349928765

18. *Ponczek MB. High molecular weight kininogen: A review of the structural literature. Int J Mol Sci. 2021;22(24):1–9.*
19. *Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 13th ed. Barcelona: Elsevier Inc.; 2016. 773–785 p.*
20. *Zaidi A, Green L. Physiology of haemostasis. Anaesth Intensive Care Med [Internet]. 2019;20(3):152–8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2019.01.005*
21. *Ho KM, Pavey W. Applying the cell-based coagulation model in the management of critical bleeding. Anaesth Intensive Care. 2017;45(2):166–76.*
22. *Alguacil García GF, García B, Hallal H, Mendiburu L. Antitrombina III. Med Clin (Barc). 2015;93(11):439.*
23. *Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología básica. Funciones y trastornos del sistema inmunitario. 5th ed. Barcelona: Elsevier Inc.; 2017.*
24. *Napolitano F, Montuori N. Role of Plasminogen Activation System in Platelet Pathophysiology: Emerging Concepts for Translational Applications. Int J Mol Sci. 2022;23(11):6065.*
25. *Rodríguez M, Rodríguez-Weber F. Riesgo protrombótico. Med Int mex. 2011;27(3):281–3.*
26. *Altuna D, Ceresetto J, Fassi D, Ferro H, Fondevila C, Dra Giumelli C, et al. Guias De Diagnostico Y Tratamiento. Soc Argentina Hematol. 2019;1–778.*
27. *Roca Alvarez M, Roy S, Apaza A. Factores Trombogénicos En Aurícula Izquierda En Pacientes Con Fibrilación Auricular Thrombogenic Factors in Left Atrium in Patients With Atrial Fibrilation. Rev Med La Paz. 2015;21(1).*
28. *Levi M. Hemostasis and Thrombosis in Extreme Temperatures (Hypo- and Hyperthermia). Semin Thromb Hemost. 2018;44(7):651–5.*
29. *León-García M, Hernández-Rodríguez Y, Vento-Pérez R. Fisiopatología de la lesión endotelial y las alteraciones de la coagulación en pacientes con COVID 19. Rev Ciencias Médicas Pinar del Rio. 2022;26(1).*
30. *Jalota Sahota R, Michael S. Subclavian Vein Thrombosis. StatPearls Publ. 2022;*
31. *Wall C, Moore J, Thachil J. Catheter-related thrombosis: A practical approach. J Intensive Care Soc. 2016;17(2):160–7.*
32. *Máspero G, Molnar S. Tratamiento anticoagulante de la trombosis venosa profunda de miembro superior asociada a dispositivos intravasculares. Methodo Investig Apl a las Ciencias Biológicas. 2019;4(3):101–2.*
33. *Passaro G, Pittiruti M, La Greca A. The fibroblastic sleeve, the neglected complication of venous access devices: A narrative review. J Vasc Access. 2021;22(5):801–13.*

34. *Vilahur G, Ben-aicha S, Badimon L. Dysfunctional Adipocyte and Cardiovascular Disease. Eur Soc Cardiol. 2017;*
35. *Davies HOB, Popplewell M, Singhal R, Smith N, Bradbury AW. Obesity and lower limb venous disease – The epidemic of phlebesity. Phlebology. 2017;32(4):227–33.*
36. *Abuduhalike R, Yadav U, Sun J, Mahemuti A. Idiopathic Venous Thromboembolism and Metabolic Syndrome: A Meta-analysis. J Coll Physicians Surg Pak. 2022;32(7):909–14.*
37. *Stewart LK, Kline JA. Metabolic syndrome increases risk of venous thromboembolism recurrence after acute deep vein thrombosis. Blood Adv. 2020;4(1):127–35.*
38. *Boddi M, Peris A. Deep vein thrombosis in intensive care. Adv Exp Med Biol. 2017;906.*
39. *Hasebe T, Hasebe, Naoyuki. Impact of risk factors related to metabolic syndrome on acute myocardial infarction in younger patients. Hypertens Res. 2022;45:1447–58.*
40. *Kang SJ, Mintz GS, Witzenbichler B, Metzger DC, Rinaldi MJ, Duffy PL, et al. Effect of obesity on coronary atherosclerosis and outcomes of percutaneous coronary intervention grayscale and virtual histology intravascular ultrasound substudy of assessment of dual antiplatelet therapy with drug-eluting stents. Circ Cardiovasc Interv. 2015;8(1):1–9.*
41. *Yawoot N, Govitrapong P, Tocharus C, Tocharus J. Ischemic stroke, obesity, and the anti-inflammatory role of melatonin. BioFactors. 2021;47(1):41–58.*
42. *Lentz SR. Thrombosis in the setting of obesity or inflammatory bowel disease. Hematology. 2016;2016(1):180–7.*
43. *Graupera M, Claret M. Endothelial Cells: New Players in Obesity and Related Metabolic Disorders. Trends Endocrinol Metab [Internet]. 2018;29(11):781–94. Available from: https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.09.003*
44. *De Lima JC, Moura-Assis A, Cintra RM, Quinaglia T, Velloso LA, Sposito AC. Central role of obesity in endothelial cell dysfunction and cardiovascular risk. Rev Assoc Med Bras. 2019;65(1):87–97.*
45. *Singh M, Benencia F. Inflammatory processes in obesity: focus on endothelial dysfunction and the role of adipokines as inflammatory mediators. Int Rev Immunol [Internet]. 2019;38(4):157–71. Available from: https://doi.org/10.1080/08830185.2019.1638921*
46. *Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Md Noor S. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: Molecular mechanisms and clinical implications. Biomolecules. 2020;10(2).*
47. *Sowka A, Dobrzyn P. Role of perivascular adipose tissue-derived adiponectin in vascular homeostasis. Cells. 2021;10(6).*
48. *Palomo I, Moore-carrasco R, Alarcón M, Rojas A, Mujica V, Hasbun S. Fisiopatología del estado protrombótico en el síndrome metabólico.*

Pathophysiology of the prothrombotic state in metabolic syndrome. Acta Médica Colomb. 2009;34(2):80–4.

CAPÍTULO 12

El Paciente Obeso Neurocrítico: Consideraciones Especiales

Dr. Manuel Jibaja
Dra. Ana María Díaz
Dr. Milton Tobar

Resumen
No se dispone de evidencia fuerte del rol de la obesidad en las patologías neurológicas críticas. Sin embargo, de lo que conocemos a la fecha existe una disregulación de las adipoquinas en el curso de la obesidad que produce inflamación crónica del endotelio. Este fenómeno al igual que en el resto de órganos produce disfunción endotelial con micro y macroangiopatía que son factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular isquémica y hemorrágica.
Hay datos contradictorios de la influencia de la obesidad en el trauma cráneo encefálico severo, parecería que no aumenta la mortalidad de estos enfermos, aunque aumenta la estancia en la UCI y el hospital. Indirectamente junto a la hipertensión y/o diabetes, la obesidad es un factor de riesgo para hemorragia intracerebral profunda. En el caso de infarto cerebral isquémico los datos son complicados de interpretar, pues se ha encontrado que la obesidad es un factor de riesgo para esta complicación, pero también que puede ser un factor protector a lo que se ha denominado la "paradoja de la obesidad"
Es necesario mayor investigación con estudios de bien diseñados para poder sacar conclusiones más certeras.

Abstract
We have limited evidence of the impact of obesity on critical neurological pathologies. However, we know that there is a dysregulation of adipokines that produces chronic inflammation of the endothelium in obese patients. This phenomenon produces endothelial dysfunction with micro and macroangiopathy, which are risk factors for ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease.
There are contradictory data on the influence of obesity on severe head trauma, the data show that it does not increase mortality, but it does increase ICU and hospital stay. Indirectly together with hypertension and/or diabetes, obesity is a risk factor for deep intracerebral hemorrhage. In the case of ischemic stroke, the data are difficult to interpret, since obesity has been found to be a risk factor for this complication, but it can also be a protective factor. This finding has been called the "obesity paradox"."

More research is needed with well-designed studies and thus have better conclusions

Introducción

Desde 1975 la obesidad se ha triplicado en todo el mundo. En el año 2016, más de 1900 millones de adultos mayores a 18 años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos, esto equivalía al 13% de la población. (2)

En el Ecuador La prevalencia de obesidad en adultos de ambos sexos es de 25,7% siendo mayor en mujeres (30,9%) que en hombres (20,3%). Este problema es mayor en el grupo de 45 a 69 años, con 8 de cada 10 mujeres presentando sobrepeso y obesidad. (1)

La obesidad ocasiona disfunción endotelial cerebrovascular a través de varios mecanismos: resistencia a la insulina, inflamación, secreción alterada de adipoquinas (esto es, niveles circulantes reducidos de adiponectina y aumentados de leptina) e hipertensión arterial. La disfunción endotelial es progresiva en las arterias cerebrales grandes y pequeñas, y son parte de los eventos fisiopatológicos que conducen a accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico. En realidad, aunque este capítulo está dedicado a consideraciones en el enfermo neurológico crítico, en realidad la obesidad es una enfermedad multisistémica (figura 1).

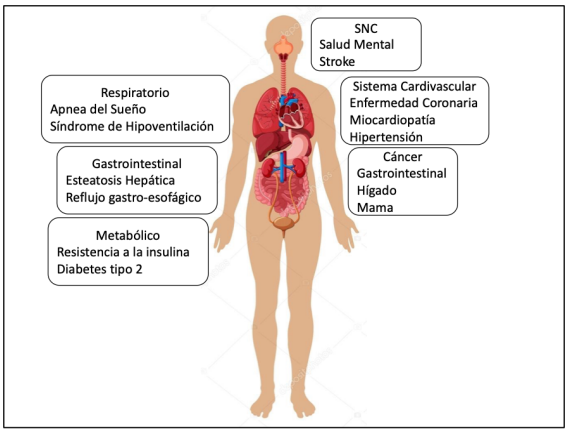


Figura 1. La obesidad es una enfermedad multisistémica

El impacto del sobrepeso y la obesidad en la incidencia de la enfermedad cerebrovascular está claramente definido, sin embargo, muchos aspectos de cómo se produce esta asociación aún no están claros.

En este capítulo, el objetivo es presentar una revisión de los vínculos entre la obesidad con la patología neurocrítica, analizar su influencia en los

resultados funcionales, y establecer el pronóstico.

Consideraciones fisiológicas y fisiopatológicas
Fisiología y modulación de la función endotelial cerebrovascular
El endotelio vascular es el principal regulador de la homeostasis vascular debido a su interacción tanto con las células circulantes como con las presentes en la pared vascular. Las funciones paracrinas y autocrinas normales de las células endoteliales incluyen la síntesis de una serie de sustancias que moderan el tono vascular y la mediación de la inflamación local. (3)

De manera similar, las células endoteliales cerebrales tienen efectos sobre el tono vascular regulando el flujo sanguíneo cerebral al liberar vasodilatadores y vasoconstrictores. La regulación del tono vascular se obtiene mediante la producción equilibrada de vasodilatadores y vasoconstrictores en respuesta a una variedad de estímulos. (3)

El mediador más abundante de la función vascular normal es el óxido nítrico, generado a partir de la L-arginina y regulada por la enzima NO sintasa endotelial.

La perfusión cerebral y la reactividad vascular cerebral son esenciales para mantener los procesos dependientes de energía, generar suficiente sustrato metabólico y también depurar los productos de la actividad neuronal. Las proteínas de transporte especializadas en la membrana endotelial regulan la transferencia bidireccional de sustancias desde y hacia el parénquima cerebral. La integridad de estos procesos que son parte de la barrera hematoencefálica es vital para mantener la homeostasis de los microambientes cerebrales cruciales con una función cerebral normal. (4)
La obesidad promueve disfunción endotelial progresiva, no solo en las grandes arterias, sino también a nivel de la microcirculación. La dinámica de la disfunción endotelial cerebrovascular en la obesidad es compleja. Factores metabólicos, inflamatorios y hemodinámicos tienen su rol en provocar este trastorno.

Adipoquinas
Las Adipoquinas son proteínas secretadas por el tejido adiposo y en varios estudios han informado el impacto de las adipocinas en la pared vascular, liberan factores vasoactivos derivados del endotelio y también influyen en la inflamación local. Estos hallazgos demuestran que las secreciones del tejido adiposo pueden provocar inflamación cerebral y, posteriormente, la disfunción endotelial en la obesidad ser un riesgo para patología cerebrovascular. (5)

Los resultados sugieren que el tejido adiposo puede secretar ciertas

adipocinas que protegen a las neuronas, mientras que en la obesidad, pierde esta función protectora. La obesidad conduce a la disfunción del tejido adiposo, lo que desencadena la liberación de adipocinas proinflamatorias que pueden actuar directamente sobre los tejidos vasculares para promover la enfermedad. El desequilibrio de adipoquinas también puede afectar la función de tejidos metabólicamente importantes, promoviendo la resistencia a la insulina e inflamación ocasionando indirectamente enfermedad vascular. La influencia de las adipocinas en la función cerebrovascular se sugiere cada vez más, pero pocos estudios han investigado este tema y la evidencia para respaldar esta influencia es escasa. (6)

La obesidad está asociada a déficit de adiponectina lo cual aumenta la disfunción endotelial y predice futuras enfermedades cerebrales y cardiovasculares. Se ha podido demostrar que la administración de adiponectina redujo la disfunción microvascular inducida por la sepsis, alteración responsable de disfunción de la barrera hematoencefálica. Se postula que la adiponectina protege el endotelio vascular.7 en la figura 2 se resume el rol de las adipoquinas.

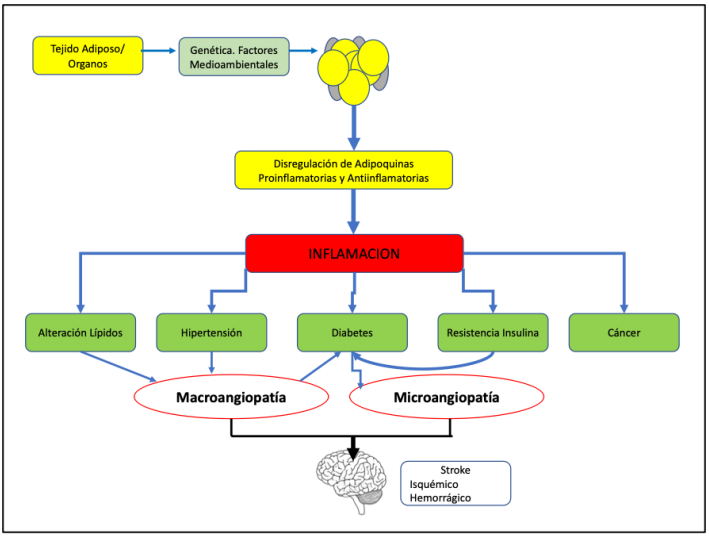


Figura 2. Vía de disregulación de adipoquinas conduciendo a complicaciones en el curso de la Obesidad.

La resistina también puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular al promover inflamación sistémica y disfunción endotelial, ambas alteraciones juegan un papel importante en la aterosclerosis.

Resistencia a la insulina
Constituye un factor de riesgo vital que causa estrés oxidativo y disfunción endotelial en vasos sistémicos de modelos animales obesos y humanos. El vínculo entre la resistencia a la insulina y la disfunción cerebrovascular en la obesidad no se ha establecido claramente. (8)

Adiponectina
La adiponectina es una citoquina secretada por el tejido adiposo, que regula el metabolismo energético, estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos plasmáticos y mejora el metabolismo de la glucosa mediante aumento de la sensibilidad a la insulina. El creciente interés sobre la asociación entre la adiponectina y el riesgo de ictus se basa en el papel fundamental que juega esta adipocina en la homeostasis vascular y la protección frente a eventos ateroscleróticos tempranos. La idea es que la adiponectina es protectora contra la enfermedad cerebrovascular isquémica. Paradójicamente, algunos estudios no reportan impacto de los niveles de adiponectina en la incidencia de ictus isquémico, algunos incluso refieren que tiene un efecto deletéreo. (9)
Los beneficios de la adiponectina también se han explorado en el contexto del accidente cerebrovascular hemorrágico. Después de una hemorragia intracerebral parece haber un aumento en los niveles de adiponectina en plasma dentro de las primeras 24 horas que permanecen elevados durante un período de 7 días.

Leptina
Los niveles altos de leptina se han asociado con mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. Sin embargo, un meta-análisis que incluyó algunos de estudios prospectivos no encontró ninguna asociación significativa entre los niveles de leptina y el riesgo de accidente cerebrovascular. (10)
En los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico tratados con rtPA se describe una asociación entre niveles más altos de leptina y volúmenes de infarto más grandes. La leptina también se ha asociado con un mayor riesgo y mala evolución en accidente cerebrovascular hemorrágico. (10)

Apelina
El efecto neuroprotector de la apelina se ha explorado en la última década tanto en estudios in vitro como in vivo. Esta adipocina pronto se convirtió en un objetivo potencial en la enfermedad cerebrovascular, ya que es un análogo del receptor de angiotensina II y, además, su receptor, AGTRL1, se asoció con el accidente cerebrovascular isquémico en estudios de asociación del genoma completo. El único estudio clínico hasta la fecha que investigó el papel de la apelina en el accidente cerebrovascular isquémico agudo no logró demostrar una asociación entre el evento y niveles circulantes de apelina. (11)

Se ha descrito la capacidad de esta adipoquina para reducir el edema cerebral y la apoptosis después de la hemorragia intracerebral en modelos animales. Estos resultados muestran que los efectos neuroprotectores de esta adipocina no se limitan únicamente a la lesión isquémica. (11)

Consideraciones de la influencia de la Obesidad en Patologías Neurocríticas

Obesidad y Trauma de Cráneo

La obesidad afecta de manera adversa el pronóstico de los pacientes con trauma. Sin embargo, el impacto de la obesidad en el trauma cráneo encefálico (TEC) es poco conocido. Recientemente Mishra y colaboradores publicaron un meta-análisis de la obesidad como predictor del pronóstico de los pacientes con TEC.

Más pacientes con un IMC ≥ 30 tuvieron un puntaje en la Escala de Coma de Glasgow de ≤ 8 puntos que aquellos con un IMC ≤ de 30 OR 1.08 (95%CI: 1.02-1.14). Los pacientes obesos tuvieron un TEC más severo (58.9% vs 44.2%) OR 1.83 (95%CI: 1.72-1.94). Los pacientes obesos mantuvieron una estancia en UCI y en el hospital más largas. Sin embargo, el pronóstico en lo que tiene que ver con mortalidad no fue diferente. (12)

En un estudio más antiguo incluyendo 690 pacientes con TEC, de los cuales el 19% fueron obesos, hubo mayor mortalidad en estos últimos (36% versus 25%, p = 0.02). Sin embargo, este resultado no estuvo directamente relacionado a la obesidad, y más bien a que este grupo tuvo mayor edad, más hipotensión arterial y trauma de tórax. (13)

En la publicación de Cone y colaboradores se analizó 38.446 pacientes con TEC desde The Trauma Quality Improvement Program (TQIP) database de los EUA. En el análisis multivariado los pacientes con peso bajo y obesidad se reportó una mayor tasa de mortalidad. En el grupo con obesidad grado 3 se encontró un OR 1.41, (95% CI 1.03-1.93) para mortalidad. Adicionalmente estos pacientes tuvieron mayores complicaciones respiratorias y tromboembólicas. (14)

En definitiva, de la evidencia disponible a la fecha no está claro que el paciente obeso con TEC tenga mayor mortalidad que el no obeso. Otras variables pronósticas cómo estancia en UCI y el hospital son mayores al igual que las complicaciones, sobre todo respiratorias. (14)

Obesidad y Stroke Isquémico

El meta-análisis conducido por Strazzullo y colaboradores, concluyó que el sobrepeso y la obesidad se asocian con un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, independientemente de la edad, el estilo de vida y otros factores de riesgo. (15)

Rosito, et al, estudió a 3230 sujetos (55% mujeres, edad media 54 años) sin antecedentes de enfermedad cardiovascular en el ciclo 5 del Framingham Offspring Study. La obesidad se evaluó mediante el IMC y la relación cintura-cadera. Se obtuvieron muestras de sangre en ayunas para

fibrinógeno, antígeno inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), antígeno activador del plasminógeno tisular (tPA), antígeno del factor VII, factor de von Willebrand (VWF) y viscosidad del plasma. El índice de masa corporal se asoció directamente con fibrinógeno, factor VII, PAI-1 y antígeno tPA tanto en hombres como en mujeres ($p>0,001$) y con VWF y viscosidad en mujeres. La asociación entre el aumento del IMC y la relación cintura-cadera con los factores protrombóticos y el deterioro de la fibrinólisis sugiere que la obesidad es un factor de riesgo cuyo efecto está mediado en parte por un estado protrombótico. (16)

Se ha utilizado el índice de masa corporal (IMC) como marcador de obesidad, aunque algunos autores han usado otros marcadores. De todas maneras, se ha encontrado que la prevalencia de obesidad entre pacientes con enfermedad cerebrovascular puede oscilar entre el 18% y el 44%. Algunos autores calculan que, por el aumento de 1 unidad en el IMC, el riesgo de Stroke isquémico incrementa un 5%, y esto se aplica también a los pacientes con IMC menores de 30. (17)

La percepción clásica del tejido adiposo como un lugar de almacenamiento de ácidos grasos ha sido reemplazada en los últimos años por la noción de que el tejido adiposo tiene un papel central en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, se sabe actualmente que produce una gran cantidad de hormonas y citocinas. El aumento de la prevalencia de la obesidad y los factores de riesgo cardiovascular están estrechamente relacionado con el aumento de la incidencia de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2. Esta agrupación de factores de riesgo vascular junto a la obesidad (visceral básicamente) se ha denominado síndrome metabólico. La estrecha relación entre un aumento de la cantidad de grasa visceral, ha adquirido un rol importante en las consecuencias de la obesidad y por ello los investigadores están trabajando en desentrañar las funciones endócrinas específicas de este depósito de grasa visceral. (18)

Poco se sabe sobre la contribución de la obesidad en el pronóstico vital entre los pacientes con un accidente cerebrovascular. Hay datos de la asociación independiente del IMC y la mortalidad entre estos pacientes. Un IMC alto después de un accidente cerebrovascular se asocia con un mayor riesgo de muerte incluso en pacientes más jóvenes. Los sobrevivientes de accidentes cerebrovasculares más jóvenes pueden beneficiarse especialmente de esfuerzos más vigorosos para monitorear y tratar la obesidad. (19, 20)

Es prácticamente desconocido el impacto de la obesidad en el riesgo recurrente entre los pacientes con enfermedad cerebrovascular sintomática reciente. Se ha determinado que a obesidad no está relacionada con el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente, por el contrario, estos pacientes obesos con antecedente de accidente cerebrovascular tienen un riesgo menor que los no obesos. A este fenómeno se ha denominado la

"paradoja de la obesidad". (19,20). Vemmos y colaboradores reportan este fenómeno, esto es mejor sobrevida en pacientes con enfermedad cerebrovascular y obesidad. (21)
El accidente cerebrovascular y la obesidad muestran una incidencia al alza a nivel mundial. La obesidad es un factor de riesgo establecido para el accidente cerebrovascular, y, su influencia en el resultado del accidente cerebrovascular isquémico es menos clara. Algunos estudios sugieren un mejor pronóstico en pacientes obesos después de un accidente cerebrovascular, calificando esto como señalamos antes "paradoja de la obesidad". Son necesarios ensayos controlados aleatorios bien diseñados que evalúen los efectos de la reducción de peso sobre el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en pacientes obesos. (22)
Es importante estudiar el rol del estado corporal luego de un stroke isquémico para de esta manera establecer su rol y determinar cuál es la estrategia de prevención secundaria y disminuir la tasa de recurrencia (23).
En definitiva, el tema de la paradoja de la obesidad y su relación con enfermedad cerebrovascular requiere ser aclarado y estudiado a profundidad. (24, 29)

Obesidad y Stroke Hemorrágico
Los extremos del IMC se asocian con un mayor riesgo de hemorragia intracerebral (HIC) profunda, pero no de HIC lobar, lo que sugiere un papel del IMC en las alteraciones vasculares subyacentes a la HIC profunda, pero no en patologías como la angiopatía amiloide cerebral que causan HIC en las regiones lobares del cerebro. (25,30)
No todos los pacientes con HIC relacionada con warfarina logran la reversión total del índice internacional normalizado (INR) después de la primera dosis de concentrado de complejo de protrombina (PCC) basado en el peso. Han tratado de identificar los factores asociados con el fracaso de la reversión de la anticoagulación después de la primera dosis de PCC. La obesidad y el INR inicial elevado se asocian de forma independiente con el fracaso de la reversión de la anticoagulación utilizando el protocolo PCC basado en el peso en pacientes con HIC aguda relacionada con warfarina. Se necesitan más estudios para determinar protocolos de dosificación más efectivos y estrategias individualizadas para revertir la anticoagulación después de una HIC aguda, especialmente entre pacientes obesos. (26,31)
En Italia, Pezzini y colaboradores estudiaron prospectivamente la obesidad como factor de riesgo para HIC. Incluyeron 777 pacientes mayores de 55 años y los compararon con 2083 controles en base a un modelo de análisis multivariado. La obesidad no fue asociada con HIC lobar (odds ratio [OR], 0.76; 95% confidence interval [CI], 0.58–1.01) o HIC profunda (OR, 1.18; 95% CI, 0.95–1.45). De todas maneras, se demostró un efecto independiente en la HIC profunda (OR, 1.28; 95% CI, 1.03–1.57), mayormente determinada por hipertensión y diabetes. La conclusión es

que la obesidad incrementa la HIC profunda a través de un efecto indirecto cuando hay hipertensión y otras comorbilidades. (27)
Al igual que en el stroke isquémico, no existe investigación calificada acerca de la obesidad como factor de riesgo y de su relación con el pronóstico en el caso de los pacientes con HIC. (28, 32)

Conclusiones

- No hay suficiente evidencia del rol de la obesidad en la patogénesis de las patologías neurocríticas, especficamente en Trauma Craneal, Stroke isquémico y hemorrágico.
- La obesidad produce disfunción endotelial progresiva, este mecanismo podría afectar a la microcirculación cerebral
- La obesidad conduce a la disfunción del tejido adiposo, lo que desencadena la liberación de adipocinas proinflamatorias que pueden actuar directamente sobre los tejidos vasculares para promover la enfermedad.
- Algunas citoquinas producidas por el tejido adiposo como adiponectina, leptina y apelina tienen efectos inflamatorios y anti-inflamatorios a nivel cerebrovascular. Hay algunos datos que estas sustancias están implicadas en la patogénesis de enfermedades neurológicas.
- En trauma de cráneo hay publicaciones que han identificado como factor de mayor estancia en la UCI y el hospital. La relación de la obesidad con mortalidad tiene datos contradictorios
- En la mayoría de estudios se ha demostrado que la obesidad es un factor de riesgo para la aparición en enfermedad cerebrovascular isquémica. En lo relacionado al impacto de la obesidad en el pronóstico vital durante esta enfermedad no hay datos claros.
- Se ha encontrado en algunos estudios que la posibilidad de enfermedad cerebrovascular recurrente es menor en los pacientes obesos. A este fenómeno se ha denominado la "paradoja de la obesidad".
- Hay datos que asocian a la obesidad con la presentación de hemorragia intracerebral profunda y no lobar. Además, en casos de hemorragia intracerebral a warfarina, la reversión de la anticoagulación es más difícil de lograr si hay obesidad.

Bibliografia

1. *MSc. Md. Romina Costa, Especialista, Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control, MSP Dra. Ana Gutiérrez, Especialista, Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control, MSP Psic. Daniela Valdivieso, Ph.D., Especialista, Dirección Nacional de Promoción de la Salud, MSP Mgs. Lorena Carpio, Analista, Dirección Nacional de Promoción de la Salud, MSP Dra. Flor Cuadrado Parra, Analista, Dirección Nacional de Promoción de la Salud, MSP Mat. Javier Núñez, Dirección de Infraestructura Estadística y Muestreo, INEC, Dr. Juan Vásconez, consultor.*
2. *WHO Consultation on Obesity (1999: Ginebra, Suiza); y Organización Mundial de la Salud. (2021). Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Organización Mundial de la Salud,https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330*
3. *Pantoni L. Enfermedad de pequeños vasos cerebrales: desde la patogenia y las características clínicas hasta desafíos terapéuticos. Lancet Neurol 2010; 9:689–701*
4. *Murphey HS. Inflamación. En: Streyer R (ed) Patología de Rubin: fundamentos clinicopatológicos de la medicina. Lippincott Williams y Wilkins, Filadelfia, Pensilvania, 2012; págs. 23–44*
5. *Hui X, Lam KS, Vanhoutte PM, Xu A. Adiponectina y salud cardiovascular: una actualización. Br J Pharmacol 2012;165: 574–590*
6. *Lee KW, Blann AD, Lip GY. Marcadores plasmáticos de daño/ disfunción endotelial, inflamación y trombogénesis en relación con la estratificación de riesgo TIMI en síndromes coronarios agudos. Thromb Haemost 2005; 94: 1077–1083*
7. *Miao CY, Li ZY. El papel del tejido adiposo perivascular en las células del músculo liso vascular crecimiento. Br J Pharmacol 2012;165:643–658*
8. *Rodriguez-Flores M, Garcia-Garcia E, Cano-Nigenda CV, Cantu-Brito C. Relación de la obesidad y la resistencia a la insulina con la reactividad cerebrovascular: un estudio de casos y controles. Cardiovascular Diabetol 2014;13:2*
9. *Kantorova E, Jesenská ÿ, ÿierny D, Zeleÿák K, Sivak Š, Stanÿík M, Galajda P, Nosáÿ V, Kurÿa E. La intrincada red de adipocinas y accidente cerebrovascular. Int J Endocrinol 2015:967698*
10. *Sabre H, Himali JJ, Shoamanesh A, Beiser A, Pikula A, Harris TB, Roubenoff R, Romero JR, Kase CS, Vasan RS, Seshadri S. Los niveles de leptina sérica y el riesgo de accidente cerebrovascular: el Framingham Estudiar 2015; Carrera: 2881–2885*
11. *Wu Y, Wang X, Zhou X, Cheng B, Li G, Bai B. Expresión temporal del receptor Apelin/Apelin en el accidente cerebrovascular isquémico y su potencial terapéutico. Front Mol Neurosci 2017; 10:1*
12. *Mishra R, Galwankar S, Konar S, Shrivastava A, Raj S, Choksey P,*

Mishra B, Agrawal A. Obesity as a predictor of outcome following traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2022; 217:107260.
13. *Brown CV, Rhee P, Neville AL, Sangthong B, Salim A, Demetriades D. Obesity and traumatic brain injury. J Trauma. 2006; 61:572-576.*
14. *Cone JT, Benjamin ER, Alfson DB, Demetriades D. Isolated severe blunt traumatic brain injury: effect of obesity on outcomes. J Neurosurg. 2020; 134:1667-1674.*
15. *Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million partici- pants. Stroke 2010; 41:e418–e426*
16. *Rosito GA, D'Agostino RB, Massaro J, Lipinska I, Mittleman MA, Sutherland P, Wilson PW, Levy D, Muller JE, Tofler GH. Association between obesity and a prothrombotic state: the Framingham Offspring Study. Thromb Haemost 2004; 91:683–689*
17. *Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C, Macko RF, Furie KL. Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention. Stroke 2013; 44:278–286*
18. *Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. Eur Heart J 2008; 29:2959–2971*
19. *Towfighi A, Ovbiagele B. The impact of body mass index on mortality after stroke. Stroke 2009; 40:2704–2708*
20. *Ovbiagele B, Bath PM, Cotton D, Vinisko R, Diener HC. Obesity and recurrent vascular risk after a recent ischemic stroke. Stroke 201; 42:3397–3402*
21. *Vemmos K, Ntaios G, Spengos K, Savvari P, Vemmou A, Pappa T, et al. Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity–stroke paradox. Stroke 2011; 42:30–36*
22. *Oesch L, Tatlisumak T, Arnold M, Sarikaya H. Obesity paradox in stroke—Myth or reality? A systematic review. PLoS One 2017; 12:e0171334*
23. *Katsnelson M, Rundek T. Obesity paradox and stroke: noticing the (fat) man behind the curtain. Stroke 2011; 42:3331–3332*
24. *Scherbakov N, Dirnagl U, Doehner W. Body weight after stroke: lessons from the obesity paradox. Stroke 2011; 42:3646–3650*
25. *Biffi A, Cortellini L, Nearnberg CM, Ayres AM, Schwab K, Gilson AJ, Rost NS, Goldstein JN, Viswanathan A, Greenberg SM, Rosand J. Body mass index and etiology of intracerebral hemorrhage. Stroke 2011; 42:2526–2530*
26. *Bazzano LA, Gu D, Whelton MR, Wu X, Chen CS, Duan X, et al. Body mass index and risk of stroke among Chinese men and women. Ann Neurol 2010; 67:11–20*
27. *Pezzini A, Grassi M, Paciaroni M, Zini A, Silvestrelli G, Iacoviello L,*

Di Castelnuovo A, Del Zotto E, et al. Multicentre Study on Cerebral Hemorrhage in Italy (MUCH-Italy) Investigators. Obesity and the risk of intracerebral hemorrhage: the multicenter study on cerebral hemorrhage in Italy. Stroke. 2013; 44:1584-1589.

28. *Gostynski M, Gutzwiller F, Kuulasmaa K, Döring A, Ferrario M, Grafnetter D, Pajak A, et al. Analysis of the relationship between total cholesterol, age, body mass index among males and females in the WHO MONICA Project. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28:1082–1090*
29. *Woo D, Sekar P, Chakraborty R, Haverbusch MA, Flaherty ML, Kissela BM, et al. Genetic epidemiology of intracerebral hemorrhage. J Stroke Cerebrovasc Dis 2005; 14:239–243*
30. *Sarikaya H, Elmas F, Arnold M, Georgiadis D, Baumgartner RW. Impact of obesity on stroke outcome after intravenous thrombolysis. Stroke 2011 48:2330–2332*
31. *Chu C, Tokumaru S, Izumi K, Nakagawa K. Obesity increases risk of anticoagulation reversal failure with prothrombin complex concentrate in those with intracranial hemorrhage. Int J Neurosci 2016; 126(1):62–66*
32. *Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369:145–154*

CAPÍTULO 13

Traqueotomía en el Paciente Obeso Crítico. Estado del Arte

Dr. Jorge Vélez

Resumen
De los procedimientos que salvan vidas en la UCI, la traqueotomia ocupa un importante espacio, no obstante clasicamente su ejecución presenta serias complicaciones, por lo que en su desarrollo técnico se han implementado abordajes minimamente invasivos orientados a disminuír estos riesgos. En la obesidad mórbida, cada vez mas prevalente, la traqueotomía es una alternativa frecuente para su manejo, especialmente si el paciente se encuentra sometido a ventilación mecánica. La técnica percutánea es la de elección para el obeso crítico en UCI que necesita una traqueotomia, sin embargo el desarrollo de una curva de aprendizaje que incluya la técnica percutánea y la técnica quirúrgica podría abrir para el cuello corto y obesidad la alternativa de una técnica mixta o híbrida probablemente mas segura salvando las variaciones anatómicas que presentan este tipo de pacientes. La asistencia con fibrobroncoscopio o ECO para la técnica percutánea, no tan difundidas en la población general, pueden tener consideración importante para los obesos mórbidos manejados en las unidades de cuidados intensivos.
Palabras clave: traqueotomía percutánea, híbrida, broncoscopia, sonoanatomía, obesidad mórbida.

Abstract
Of the procedures that save lives in the ICU, tracheotomy occupies an important space, however classically its execution presents serious complications, so in its technical development minimally invasive approaches have been implemented orientedor s to reduce these risks. In morbid obesity, increasingly prevalent, tracheostomy is a frequent alternative for its management, especially if the patient is undergoing mechanical ventilation. The percutaneous technique is the one of choice for the critically obese in the ICU who needs a tracheostomy, however the development of a learning curve that includes the percutaneous technique and the surgical technique could open for the short neck and obesity the alternative of a mixed or hybrid technique probably safer do the anatomical variations presented by this type of patients. Attendance with fibrobronchoscope or ECO for percutaneous technique, not so widespread in the general population, mayhave important consideration for morbidly obese people managed in intensive care units.
Key words: percutaneous tracheotomy, hybrid, broncoscopy, sonoanatomy, morbid obesity.

Introducción

La traqueotomía es un procedimiento clásico que se ha difundido en las últimas décadas por el advenimiento de nuevas técnicas menos invasivas y mas seguras entre las que destaca la técnica percutánea; en la actualidad la traqueotomía es un procedimiento frecuentemente utilizado en los pacientes críticos de las unidades de cuidados intensivos. En 1909 se describió la técnica quirúrgica (TQx, en adelante) orientada a mantener permeable la vía aérea, principalmente en casos posquirúrgicos del cuello anterior y en procesos inflamatorios-infecciosos. Esta temida técnica, con graves complicaciones (1,3) ha cedido su espacio a procedimientos menos invasivos debido a la necesidad de traqueotomia en otros escenarios no clásicos.

La traqueotomía quirúrgica en I (TQxUCI, en adelante) es un procedimiento ejecutado a la cabecera del enfermo crítico sin trasladarlo al quirófano, y por tanto sin suspender el soporte intensivo, reduce el riesgo que supone el traslado del paciente crítico a otras áreas con menor costo y mayor seguridad en su ejecución. Es en la actualidad el procedimiento quirúrgico de elección (12)

Las técnicas percutáneas (TPD) desde Ciaglia y cols5 1985 marcaron la era moderna de la traqueotomía, las cuales con propiedad han ganado terreno por sencillez, rapidez, seguridad y su realización a la cabecera del enfermo. La técnica de Ciaglia Blue Rhino que ya no utiliza varios dilatadores progresivos como en la descripción original, sino un solo dilatador, es actualmente la técnica percutánea mas conocida y ejecutada en el mundo5-7. Se han descrito también abordajes percutáneos a la vía aérea con la implementación de procedimientos guiados por broncoscopia también por ecosonografia y otros; con estos recursos visuales se detecta variaciones anatómicas que podrían complicar el procedimiento y conducen las maniobras, pero no existe evidencia suficiente que apoye seguridad o disminución de complicaciones comparadas con la técnica de Ciaglia (4,8,12)

Los aspectos a tomar en consideración para la realización de traqueotomía son precisamente su indicación, temporalidad y la técnica mas segura a realizarse, esta última dependerá de la experiencia del operador, la disponibilidad y el costo. (12) La indicación de traqueotomía ahora se ha extendido a requerimientos que el manejo tecnológico actual del paciente critico lo requiere, principalmente si se encuentra en insuficiencia respiratoria y sometido a ventilación con presión positiva; las contraindicaciones mas importantes, sin embargo son las mismas del pasado, a saber infancia, lesión de columna cervical e infección del área quirúrgica (2,3). En relación a la temporalidad la traqueotomía temprana (< 7 días) comparada con la diferida (> 7días), no se ha asociado a beneficio significativo en el manejo de las complicaciones de la vía aérea, estancia hospitalaria, ni mortalidad. (9)

La obesidad, se ha convertido en un problema de salud pública que afecta la calidad de vida, aumenta el riesgo de enfermedad y los costos de atención médica en países de todas partes del mundo; esta enfermedad crónica cuya prevalencia está aumentando, es un factor que incrementa la morbilidad por diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, apnea del sueño, cáncer. La morbilidad relacionada con un IMC alto ha aumentado en frecuencia desde 1990. La obesidad acorta la esperanza de vida afectando la función de muchos órganos. (13)
En el 2015 existían 100 millones de niños y 600 millones de adultos obesos en el mundo. En el 2030 casi 1 de cada 2 adultos tendrá obesidad (48,9%) y la prevalencia será superior al 50% y se proyecta que casi 1 de cada 4 adultos tendrá obesidad severa (24,2%), la prevalencia será superior al 25%". En el Ecuador, según ENSANUT en el 2018, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos de 19 a 59 años fue de 64,68%. La obesidad fue más alta en mujeres que en los hombres. (13,14)

Recomendaciones basadas en evidencia y la experiencia local en las técnicas de traqueotomía

La traqueotomía quirúrgica en UCI (TQxUCI, en adelante) inicia con una incisión transversal de 2 cm caudal al cartílago cricoides, se profundiza con disección roma y desbridamiento longitudinal del paquete muscular pretraqueal conservando estrictamente la línea media, eventualmente para abordar la traquea se podría proceder a corte y ligadura o desplazamiento del istmo tiroideo; en la cara anterior de la tráquea se realiza una incisión en "V" invertida, se retira el tubo endotraqueal e inmediatamente se ejecuta la canulación con el traqueotomo a traves del ostoma.
El procedimiento percutáneo lo sustentamos en la descripción de Ciaglia. En 1999 se innovó esta técnica reemplazando al conjunto de dilatadores progresivos por un solo dilatador curvo. Esta modificación Ciaglia Blue Rhino con dilatador único para muchos operadores es superior a la dilatación progresiva y este método Ciaglia modificado es el más aceptado para pacientes críticos por el mejor perfil de seguridad si es comparada con otras técnicas de traqueotomía percutánea dilatacional (TPD, en adelante) En el procedimiento de TPD empleamos la técnica de Seldinger con sus principios descritos originalmente para la colocación de una cánula vascular percutánea trasladados a la punción traqueal; posterior a la incisión en piel y punción con aguja de la traquea caudal al cricoides, con una jeringa con agua aspiramos y el burbujeo en la misma nos indica haber canalizado su luz, procedemos a la introducción de la guía metálica y a través de la misma colocamos un dilatador seguido por un dispositivo coniforme único que permite la ampliación progresiva del ostoma traqueal para finalmente proceder a la colocación de la cánula de traqueotomía sobre la guía metálica que se la retira solo al final del procedimiento. (12)

VIDEO……https//youtube.be/onwRs4VOP4I

Entre otras técnicas de TPD la que utiliza una guía broncoscópica ha merecido nuestra especial consideración ante la elección de la técnica de Ciaglia, al estar recomendada en anatomía difícil como en el cuello corto, teóricamente disminuirían con este abordaje los riesgos de pérdida de luz traqueal o falsa vía. En síntesis este procedimiento se fundamenta en la iluminación de la luz traqueal con broncoscopio flexible cuya luz permite identificar con claridad la traquea y ubicarla a través de la piel por transiluminación guiando la punción percutánea en forma mas segura, La asistencia de la luz del broncoscopio, retirado el tubo endotraqueal, permite visualizar directamente el ingreso de la aguja a través de la pared anterior traqueal, tras lo cual, se continúa con la técnica de Seldinger para completar el procedimiento con la colocación de la cánula traqueal. La literatura no respalda el uso rutinario de esta técnica y nuestra practica ratifica esa recomendación. Los fundamentos técnicos de la TPD con ECO son establecer la sonoanatomía, la ubicación del aire traqueal y la visualización de la aguja punzante que aparece en la luz traqueal que culmina en la colocación del traqueotomo por Seldinger. En general las técnicas guíadas por imagen son poco difundidas en nuestro medio. (9,11,12)

Tomado de: Revista electrónica de anestesia- r
Publicación académica Open Access

Tomado de: Revista electrónica de anestesia- r
Publicación académica Open Access

Las técnicas con video o eco reemplazan por visualización directa la emisión de aire por la aguja de punción que utiliza la técnica de Ciaglia. No obstante reiteramos que la frecuencia de realización en nuestro medio de estos abordajes de TPD auxiliados por imagen, no se compara a la utilización de la técnica de Ciaglia modificada Blue Rhino, que al momento en nuestro medio y en todo el mundo, se ha constituído en el gold standard del bordaje percutáneo para TPD. (9,11,12)

Sin mayor evidencia a su favor por el dramático y corto período en el cual se desarrolló la técnica, eventualmente combinamos la técnica quirúrgica con la percutánea, esta traqueotomía mixta denominada híbrida, permite la identificación de los límites traqueales bajo visión directa después de haber disecado quirúrgicamente los tejidos pretraqueales, y de ser necesario, el istmo tiroideo, con introducción de la guía metálica y posterior consecución de la traqueotomia con dilatación progresiva con el dispositivo coniforme percutáneo para canulación traqueal (10). Este procedimiento implica haber establecido previamente una curva de aprendizaje y el desarrollo de experticia en las dos técnicas TQx y TPD. Este abordaje lo hemos empleado, como en todo el mundo, para traqueotomias seguras y mas rápidas en la pandemia SarsCov2. En el obeso la TPD es un procedimiento difícil por sus características de cuello corto y profundidad traqueal que puede necesitar cánulas mas largas por tanto esta técnica híbrida representa para nuestro equipo una atractiva opción pero con escasa experiencia técnica al momento. (22)

En la Unidad de Cuidados Intensivos del HEEE hemos realizado aproximadamente por mas de 2 décadas el procedimiento quirúrgico a la cabecera del enfermo crítico, sin requerimiento de sala y realizada sólo por intensivistas. La técnica percutánea tiene algunos años de desarrollo con nosotros con resultados satisfactorios utilizando la técnica Ciaglia Blue Rhino modificada, pero su aplicación ha sido limitada por la disponibilidad y costo de los equipos. (12)

Traqueotomia en el paciente con obesidad mórbida

La tendencia hacia el incremento en el número de pacientes obesos en los próximos 10 años en el mundo y en el Ecuador es preocupante, por lo cual se buscan mecanismos que permitan disminuir el peso y con ellos los riesgos que conlleva la obesidad ante el manejo médico. En el paciente obeso crítico convergen muchos factores que son un reto para el adecuado manejo técnico, oportuno y seguro de la traqueotomia.

La Literatura médica clásicamente describe al obeso como un paciente de intubación orotraqueal difícil y consecuentemente de abordaje también difícil por traqueotomía. La dificultad radica no en el cuello corto estrictamente, pues puede haber pacientes con cuello corto e incluso

obesos mórbidos que no planteen problemas a la intubación, por lo que anatómicamente se puede identificar al obeso de abordaje difícil por un cuello corto con circunferencia a nivel del cartílago tiroides de 45 cm o mas y por acumulación de grasa submentoniana y preesternal complementadas con acumulación importante de grasa suboccipital que es directamente responsable de la imposibilidad de hipertensión cervical. La profundidad y dirección anteroposterior de la traquea son características del obeso con vía aérea difícil. (15,16)

Procedemos a citar textualmente estudios destacados basados en la evidencia que se relacionan con el tipo de abordaje técnico, complicaciones, mortalidad y costos del paciente obeso mórbido sometido a traqueotomía.
El Solh y Jaafar (17) reportaron la incidencia de complicaciones asociadas a la TQ en 89 pacientes con obesidad mórbida (IMC>40kg/m2) comparados con un grupo control de 338 pacientes (IMC<40kg/m2). Se registró un 25% de complicaciones en el grupo con obesidad mórbida comparadas con el 14% en el grupo control (p=0,03). La mayoría de las complicaciones fueron menores. Nueve eventos mayores incluyendo 2 muertes ocurrieron en grupo de pacientes obesos mórbidos en comparación con 7 eventos mayores incluyendo 2 muertes en el grupo control (p=0,001). Los eventos mayores en el grupo de pacientes obesos fueron causados por obstrucción del tubo de traqueostomía o mala posición del mismo después de decanulación accidental o al intentar reemplazar el tubo. En el análisis multivariado la obesidad mórbida (OR:4,4, IC95%: 2,1-11,7) estaba independientemente asociada con mayor riesgo de complicaciones relacionadas con la traqueotomía.
Byhahn et al. (18) estudiaron la seguridad de la TP en 73 pacientes obesos (IMC>27,5kg/m2) en una cohorte de 474 adultos. Fueron utilizadas 4 técnicas diferentes (TP con dilatador, Ciaglia Blue Rhino, fórceps guiado por dilatador y traqueostomía translaríngea). La tasa total de complicaciones fue del 43,8% en el grupo obeso, frente al 18,2% en el grupo control (p<0,001). Siete pacientes obesos (9,6%) tuvieron complicaciones que comprometieron la vida, comparados con 3 del grupo control (0,7%, p<0,001). Los pacientes obesos tuvieron 2,7 veces más riesgo de complicaciones perioperatorias y 4,9 más riesgo de complicaciones mayores. En este estudio, la TP se asoció a mayor riesgo de complicaciones en los pacientes obesos, especialmente los más severos.

Aldawood et al. (19) también examinaron la seguridad y las complicaciones de la TP en el paciente obeso a través de un estudio prospectivo de 227 pacientes: 29 fueron realizadas con la técnica de Griggs, y el resto, con la técnica de Ciaglia de dilatador único. Cincuenta pacientes eran obesos (IMC>30kg/m2) y 177 pertenecían al grupo no obeso. Las complicaciones mayores fueron significativamente más altas en

los pacientes obesos (12% versus 2%, p=0,04), mientras que no hubo diferencias entre los grupos en cuanto a las complicaciones menores. No hubo muertes, neumotórax, enfisema subcutáneo o necesidad de intervención quirúrgica en el período postoperatorio en ninguno de los grupos.

En contraste, otros investigadores no han encontrado diferencias significativas en cuanto a complicaciones en el grupo de pacientes obesos.

Romero et al. (20) realizaron un estudio prospectivo evaluando la incidencia de complicaciones perioperatorias asociadas a la TP utilizando la técnica de Ciaglia Blue Rhino asistida por broncoscopia y ultrasonido en pacientes críticos. Se incluyeron 105 pacientes que requirieron TP por ventilación mecánica prolongada: 25 pacientes obesos y 80 no obesos. La incidencia de complicaciones perioperatorias fue del 8% versus el 7,5%, y la de complicaciones precoces fue del 8% versus el 2,5% en el grupo obeso y no obesos, respectivamente, sin diferencia estadísticamente significativa. Concluyen en este estudio que esta técnica, usada por intensivistas expertos, es segura en el paciente obeso. Sin embargo, no reportan el poder del estudio para pesquisar una diferencia, en caso de existir.

McCague et al. (21) realizaron un estudio retrospectivo para evaluar los riesgos de la TP en el paciente obeso. Para ello recogieron datos de 426 pacientes a quienes les realizaron TP con dilatador entre julio de 2003 y octubre de 2009. Los grupos fueron divididos de acuerdo al IMC: 295 pacientes con IMC<30 y 131 con IMC≥30kg/m2. Todos los procedimientos se realizaron con el kit Ciaglia Blue Rhino (Cook Medical Inc., Bloomington, Indiana, EE.UU.) y con visión broncoscópica. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, concluyendo en este estudio que la TP con dilatador puede ser realizada de manera segura en pacientes obesos.

“La obesidad parece ser un factor de riesgo independiente para complicaciones en la TQ y la TP”.

Si bien hay estudios que muestran mayor número de complicaciones en pacientes obesos sometidos a TPD, este hallazgo no se ha reproducido en estudios más recientes con la técnica de dilatador único y uso de equipo adicional (7). No existe evidencia en relación a que la TP se asocia a mayores complicaciones en pacientes obesos mórbidos. (11)

Es probable que en el paciente, especialmente en el obeso crítico se requiera de una traqueotomía inmediata si presenta insuficiencia respiratoria aguda y necesidad de ventilación mecánica a presión positiva.

Esta denominada traqueotomía de urgencia es un procedimiento que salva la vida y debe ser considerada en el obeso de difícil intubación. No obstante la traqueotomía de urgencia en estos pacientes no es para entusiastas y debe ser realizada por personal entrenado en el procedimiento para evitar y superar complicaciones que se pueden presentar. Por evidencia disponible, la técnica percutánea es el procedimiento recomendado en estos casos y existen reportes de la necesidad de una cricotiroidectomía de seguridad antes de realizar la TPD

Traqueotomía electiva en el obeso crítico debe considerar varias situaciones como el estado de salud previo y la identificación de comorbilidad, especialmente circulatoria, cardíaca y pulmonar, el componente anatómico expresado principalmente por cuello corto y la profundidad de la traquea, la mala respuesta fisiológica y fisiopatológica del obeso ante situaciones extremas de stress metabólico frente a situaciones médicas extremas que amenazan su vida, el abdomen prominente que provoca restricción pulmonar y disminuye la cantidad y la velocidad del volumen respiratorio y por tanto de la capacidad residual funcional; adicionalmente el obeso cursa frecuentemente con hipercapnea e hipoxia crónicas, situaciones que convierten al obeso mórbido en muy sensible a los cambios ventilatorios que pueden presentarse en el curso del procedimiento.

Recomendaciones técnicas en el paciente obeso sometido a traqueotomia

La TPD en el obeso mórbido se la realiza con la misma técnica de Ciaglia Modificada descrita, pero cabe considerar ciertos aspectos para el paciente obeso. En el posicionamiento del paciente el equipo considera extensión del cuello con leve trendelemburg pues la experiencia nos ha demostrado que con esto conseguimos una proyección anterior del paquete laríngeo que permite mejor identificación superficial de la traquea. Luego de identificado el sitio de punción cutánea, caudal a la membrana cricotiroidea, la traquea debe ser tomada por el índice y el pulgar de la mano de apoyo, para consecuentemente proceder a la punción con aguja. El desplazamiento de los dedos sobre la traquea y su fijación superficial que optimiza el sitio de punción, son requisitos necesarios siempre en esta técnica (Gráfico), y mas aún en el paciente obeso y cuello corto, esto previene en muchos casos pérdida de la luz y falsa vía que se refiere a la colocación del traqueotomo en el espacio pretraqueal, temida complicación de esta técnica, pues puede puncionarse las cúpulas pleurales con el subsecuente neumotórax, ademas al no tener canalizada la luz y retirar el tubo orotraqueal, nos enfrentamos a la situación de intubación orotraqueal difícil en cuello corto y en un ambiente de urgencia que en este tipo de pacientes obesos muy sensibles a la hipoxia, provoca frecuentemente en corto plazo paro cardiocirculatorio.

Tomado de: Revista electronica de anestesia- r
Publicación académica Open Access

En relación a la técnica quirúrgica en el obeso, la profundidad de la traquea y su dirección anteroposterior dificultan la disección en este tipo de pacientes, por lo que la recomendación es el posicionamiento del paciente en posición neutra cervical o en discreto trendelemburg y extensión, considerando que la posición en rampa recomendada para intubación endotraqueal en obesos no es útil para la traqueotomía pues no proyecta el paquete laríngeo hacia adelante que permite la identificación del sitio de acceso ubicado entre el cartílago cricoides y la escatadura suprasternal; debe considerarse en este tipo de paciente la estrecha vecindad de las cúpulas pleurales y de los grandes vasos. Consideramos que incisiones verticales de la piel son similares a las horizontales más dificiles de manejar, pero estéticamente mejores. En todo caso la realización de cualquiera de estas incisiones debe ser amplia y siempre el

desbridamiento de los tejidos subcutáneos, independiente del tipo de incisión cutánea, se realiza en forma longitudinal identificando obligatoriamente el rafe medio para una disección roma de los músculos del paquete hioideo y casi por regla en el cuello corto será necesaria una intervención en el istmo de la glándula tiroides, sea desplazándolo o incidiéndolo con ligadura y corte. Hasta este punto la óptima exposición del área y mantener la línea media serán claves para el éxito. Ante la visualización de la pared anterior de la traquea se procede a la incisión de la misma en V invertida y canulación con el traqueotomo.

Considerando lo estrecho del campo y la profundidad de la traquea con dirección antero posterior en el obeso, podría resultar dificultoso la colocación del traqueotomo por corte en su pared anterior. En este punto con la traquea expuesta, la punción con aguja y la colocación de la guía metálica para el paso fácil del dilatador, el cuerno del Blue Rhino y finalmente el traqueotomo se volvería mas seguro sin la resistencia de los tejidos blandos pretraqueales y por la visualización directa de la pared anterior. Esta es la técnica mixta que en la actualidad se denomina traqueotomía híbrida y su aplicación en el paciente obeso mórbido debe ser tomada en cuenta..

Conclusiones

La evidencia y la experiencia apoyan la realización de traqueotomía percutánea Ciaglia Blue Rhino en el paciente obeso crítico; la utilidad de la guía por imagen broncoscópica o ecográfica del procedimiento en este tipo de paciente por visualización directa con imagen de video que presta la broncoscopía y la determinacxión de la sonoanatomía particular del obeso por el ECO podrían ser herramientas útiles para optimizar la seguridad y la guía del procedimiento, esperamos mas evidencia en este campo.

En todo caso en el obeso se debe practicar traqueotomía percutánea o quirúrgica por personal entrenado adecuadamente en el procedimiento elegido, individualizando la mejor indicación técnica, Finalmente el procedimiento híbrido fomenta el entrenamiento en la técnica quirúrgica y percutánea y tras su inicial descripción y desarrollo para traquetomía corta y precisa en pacientes con insuficiencia respiratoria por virus SarsCov2, en adelante su aplicación para traqueotomía electiva en el paciente obeso debe tener frecuente consideración en la elección de la mejor técnica a aplicarse. (22)

Bibliografia

1. *Pratt LW, Ferlito A, Rinaldo A. Tracheotomy: historical review. Laryngoscope 2008; 118(9):1597–606. 2. Romero CP, Cornejo RR, Tobar EA, Pablo Llanos O V, Gálvez RA,*
2. *Angélica Espinosa MN, et al. Breve reseña histórica traqueostomía en el paciente crítico. Rev Hosp Clín Univ Chile 2009; 20:148–59.*
3. *Readi R, Gómez F, Osorio J. Traqueostomía quirúrgica clásica en la Unidad de Cuidados Intensivos. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello 2015; 75:7–12.*
4. *FreemanBD,IsabellaK,LinN,BuchmanTG.Ametaanalysis of prospective trials comparing percutaneous and surgical tracheostomy in critically Ill Patients clinical investigations in critical care 1412 clinical Investigations in critical care. Chest 2000; 118:1412–8.*
5. *Byhahn C. Percutaneous tracheostomy: the Ciaglia techniques en Cham: Percutaneous tracheostomy in critically Ill patients. Cham, Ed Springer International Publishing; 2016. pp 37–41. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-22300-1_5*
6. *Ciaglia P, Firsching R, Syniec C. Elective percutaneous dilatational tracheostomy: A new simple bed- side procedure; preliminary report. Chest 1985; 87(6):715-9.*
7. *Byhahn C, Wilke HJ, Halbig S, Lischke V, Westphal K. Percutaneous tracheostomy: Ciaglia Blue Rhino versus the basic Ciaglia technique of percutaneous dilational tracheostomy. Anesth Analg 2000; 91(4):882–6.*
8. *Zambrano Manzur, Franklin Steven. Complicaciones de traqueotomía percutánea comparada con traqueotomía en quirófano en el período 2014-2016. Hospital teodoro Maldonado Carbo. http:// repositorio.uees.edu.ec/123456789/1665 Repositorio UES. Guayaquil 2017*
9. *Andre Luiz Nunes Gobatto. Avaliação da traqueostomia percutânea guiada por ultrassonografia quando comparada à traqueostomia percutânea guiada por broncoscopia (Catálogo USP) ,Sao Paulo ,2017DOI: 10.11606/T.5.2018.tde-28032018-113400.*
10. *Molardi A., Benassi F., Manca T., Ramelli A., Vezzani A., Nicolin. Parma tracheostomy technique: A hybrid approach to tracheostomy between classical surgical and percutaneous tracheostomies. J Thorac Dis. 2016;8:3633–3638. doi: 10.21037/jtd.2016.12.100.*
11. *Raimondi N, Vial MR, Calleja J, Quintero A, Cortés A, Celis E, et al. Evidence-based guidelines for the use of tracheostomy in critically ill patients. J Crit Care 2017; 38(2):304–18.*
12. *Vélez J, Arboleda M, Moreta, Mena W. Traqueotomía percutánea y traqueotomía quirúrgica en UCI del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito. Rev Fac Cien Med, 2018; 43 (2):60-67.*
13. *Bray, G. A., Frühbeck, G., Ryan, D. H., & Wilding, J. P. H. (2016). Management of obesity. Lancet (London, England), 387(10031), 1947-1956. https://doi.org/10.1016/S0140- 6736(16)00271-3*

14. *REPORT -STEPS.pdf., (2018) MSP, INEC, OPS/OMS Surveillance of noncommunicable diseases and risk factors. https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/10/INFORME- STEPS.pdf*
15. *Cabeza y cuello,Vol1. Anatomía humana: descriptiva,topográfica y funcional. H Rouviere. Elsevier España,2005 ISBN 8445813137.*
16. *Sanabria, Álvaro; Chala, A. .; Ramírez, A.; Álvarez, . A. Anatomía Quirúrgica Cervical De Importancia En cirugía Tiroidea. Rev Colomb Cir 2015, 29, 50-58.*
17. *A.A. El Solh, W. Jaafar. A comparative study of the complications of surgical tracheostomy in morbidly obese critically ill patients. Crit Care, 11 (2007), pp. R3. http://dx.doi.org/10.1186/cc5147 | Medline*
18. *C. Byhahn, V. Lischke, D. Meininger, S. Halbig, K. Westphal. Peri-operative complications during percutaneous tracheostomy in obese patients. Anaesthesia, 60 (2005), pp. 12-15. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2004.03707.x*
19. *A.S. Aldawood, Y.M. Arabi, S. Haddad. Safety of percutaneous tracheostomy in obese critically ill patients: A prospective cohort study..Anaesth Intensive Care, 36 (2008), pp. 69-73*
20. *C.M. Romero, R.A. Cornejo, M.H. Ruiz, L.R. Galvez, O.P. Llanos, E.A. Tobar, et al. Fiberoptic bronchoscopy-assisted percutaneous tracheostomy is safe in obese critically ill patients: A prospective and comparative study.J Crit Care, 24 (2009), pp. 494-500 http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2008.06.001 | Medline*
21. *A. McCague, H. Aljanabi, D.T. Wong. Safety analysis of percutaneous dilational tracheostomies with bronchoscopy in the obese patient.Laryngoscope, 122 (2012), pp. 1031-1034*
22. *Del Castillo Pardo de Vera JL, Cebrián Carretero JL, Gutiérrez Melón C, Civantos Martín B. Hybrid tracheotomy. A valid alternative for obese critical patients COVID-19. Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed). 2020 Oct;67(8):483-484. English, Spanish. doi: 10.1016/j.redar.2020.06.013. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32854939; PMCID: PMC7832010.*

CAPÍTULO 14

Nutrición en el Paciente Obeso Críticamente Enfermo

Dr. Fernando Jara
Dra. Leticia Chalaco
Dra. Ornella Pierucci

Resumen
La nutrición en el paciente obeso crítico se relaciona directamente con los resultados finales de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y hospitalaria, recuperación de procesos inflamatorios, infecciosos y traumáticos; teniendo en cuenta que todos ellos tienen en común la generación de respuesta inflamatoria, la activación y generación de citocinas y biomacardores en el paciente obeso, perpetúan los fallos orgánicos y los problemas de nutrición, volviéndose un círculo vicioso, que exacerba los compromisos orgánicos y sistémicos.
Se puede señalar, que la valoración clínica, de laboratorio e imagen, son las herramientas necesarias para la aplicación de escalas que enmarcan a los pacientes en riesgo de desnutrición o malnutrición, para luego, brindar la suplementación de kilocalorias y proteínas evitando la hipo y la sobre nutrición y sus efectos deletéreos. Aunque no existen lineamientos estandarizados, intentamos en este capítulo, realizar una aproximación a la correcta nutrición en el paciente obeso crítico y los efectos que se presentan.

Abstract
Nutrition in the critically obese patient is directly related to the final results of the stay in the intensive care unit (ICU) and hospital, recovery from inflammatory, infectious and traumatic processes; Taking into account that all of them have in common the generation of an inflammatory response, the activation, and generation of cytokines and biomarkers in the obese patient, they perpetuate organic failure and nutrition problems, becoming a vicious circle that exacerbates organic and systemic compromises.

It can be pointed out that clinical, laboratory and imaging assessment are the necessary tools for the application of scales that frame patients at risk of malnutrition, to provide kilocalorie and protein supplementation then avoiding hypo nutrition o hyper nutrition and its deleterious effects. Although there are no standardized guidelines, we try in this chapter to make an approach to proper nutrition in critically obese patients and the effects that occur.

Introducción

La obesidad es un mal que alcanza dimensiones considerables, con una prevalencia creciente a nivel mundial, se ha estimado que la prevalencia de sobrepeso y obesidad superará el 57% para el 2030 1,2; hoy en día, aproximadamente el 20% de los pacientes críticos, son obesos. (3)

En efecto, la obesidad es una patología que puede descompensarse y requerir ingreso a UCI, porque existen enfermedades agudas que pueden afectar la evolución del paciente obeso y por lo tanto requerir de un soporte nutricional, que supla el estrés metabólico que el paciente crítico necesita, pudiendo por lo tanto, desarrollar una mala nutrición calórico – proteíca, que acelera la degradación de masa muscular, así como resistencia a la insulina, con la consiguiente hiperglicemia de estrés que de por sí, suma más complicaciones en el paciente crítico.

De igual forma, la enfermedad crítica es un estado disnutricional multifásico, teniendo como resultado del catabolismo, la pérdida severa de masa magra corporal; se reporta que dicha pérdida puede llegar al 20% del músculo esquelético (1kilogramo/día). (4)

En línea con lo anterior, los objetivos de nutrición en el obeso crítico están basados en minimizar la pérdida de masa magra y evaluar el gasto energético real; sin embargo, es necesario considerar que el uso del peso ajustado se ha utilizado como punto de partida. Así, el paciente obeso, considerado mal nutrido, lleva consigo el riesgo incrementado de morbimortalidad, infecciones, inmunodepresión, mala cicatrización de heridas, con una estancia prolongada en la UCI y hospitalaria.

Fisiopatológicamente, los procesos inflamatorios, estarán directamente relacionados con la generación de respuestas exageradas, determinadas por fases de ebb y flow que dependerán en sí del tratamiento inicial que se instaure. De este modo, son varias las herramientas que se ocupan en la valoración del estado nutricional y del impacto que este tiene sobre la evolución del paciente obeso crítico.

En los pacientes obesos críticamente enfermos, los índices de severidad pueden sobreestimar la gravedad de la enfermedad5; de la misma manera en pacientes críticos, no hay una escala validada. Recientemente se han evaluado escalas de valoración nutricional en diferentes escenarios de pacientes críticamente enfermos, y se ha determinado que el: Malnutrition Universal Scrrening Tool (MUST) es más rápida de realizar, pero no diferencia, pacientes con normo peso vs obesos, así como el Nutrition Risk in the Critically III (NUTRIC) score, que evalúa el riesgo padecer mal nutrición en el paciente crítico; en tal virtud, la valoración de sarcopenia mediante el ultrasonido, toma un punto importante en la evaluación de estos últimos.

Desarrollo del tema

Definiciones

Si bien se ha descrito en otros capítulos de este libro, vale la pena recordar,

la clasificación del estado nutricional en adultos (índice de Quetlet), o índice de masa corporal (IMC) el cual, no discrimina entre hombres y mujeres, tampoco se tiene en cuenta la diferencia o el origen étnico. (6)

Fórmula IMC: peso/altura2

Sobrepeso: IMC entre 25 y 29.9 kg/m2
Obesidad: IMC > 30 kg/m2
Grado I: IMC 30-34.9 kg/m2
Grado II: IMC 35-39.9 kg/m2
Grado III: IMC >40 kg/m2.
Al ser la nutrición el enfoque principal de este capítulo, hemos considerado hacer referencia a las siguientes definiciones:

Sarcopenia: La disminución gradual de la masa muscular esquelética se acompaña de la pérdida de fuerza muscular y rendimiento físico esta puede ser primaria cuando está relacionada a la edad, y secundaria cuando la pérdida de masa magra se debe a enfermedades severas como el cáncer. (4)

Obesidad sarcopénica: Es una condición de masa corporal magra reducida en el contexto de un exceso de adiposidad. La obesidad sarcopénica es más frecuente en personas mayores, ya que tanto el riesgo como la prevalencia aumentan con la edad. La obesidad exacerba la sarcopenia, aumenta la infiltración de grasa en el músculo, disminuye la función física y aumenta el riesgo de mortalidad8

Desnutrición: La OMS la define como la insuficiencia de peso respecto a la talla o edad, incluye la emaciación (un peso insuficiente respecto de la talla), el retraso del crecimiento (una talla insuficiente para la edad) y la insuficiencia ponderal (un peso insuficiente para la edad). (9)

Malnutrición: Definida por la OMS cómo la ingesta inadecuada de vitaminas y minerales (micronutrientes), tanto la carencia como su exceso9.

Disfunción gastrointestinal: generalmente se relaciona con motilidad alterada, puede presentarse con varios síntomas entre los que se mencionan: volúmenes de residuo gástrico elevados, vómitos/ regurgitación, distensión abdominal y ausencia de ruidos intestinales. (10)

Intolerancia alimentaria: es la administración reducida de alimentación enteral por cualquier motivo. (10)

Terapia médica nutricional: término que abarca suplementos

nutricionales orales, nutrición enteral (NE) y nutrición parenteral. (NP) han sido denominados "nutrición artificial" pero se sugiere reemplazar este término por terapia médica nutricional). (11)

Peso corporal real (total body weight TBW): el peso medido durante la hospitalización o reportado justo antes de la misma, la tecnología moderna de camas facilita su medición teniendo desventajas claras en los pacientes críticos quienes a menudo han recibido grandes volúmenes de líquido de reanimación antes, mientras que en los obesos, estará sesgado por el aumento relativo en la masa grasa que puede llevar a sobrealimetación. (6)

Peso corporal ideal (ideal body weight IBW): es el peso relacionado con la altura. Derivado inicialmente de datos de seguros, valora hombres y mujeres por separado. (6)

IBW = kg
Hombres = 50 + (0.9 x talla en cm) – 154.
Mujeres = 45.5 + (0.9 x talla en cm) – 154.

Peso corporal ajustado (adjusted body weight ABW): Descriptor de tamaño para su uso en experimentos farmacocinéticos, considera la altura, el peso y el sexo, tiene limitaciones similares al peso ideal. (6)

ABW = IBW + (0.33 x (TBW – IBW)

Peso corporal magro: (lean body weight) Peso corporal magro (LBW) describe la masa de células no grasas y tejido conectivo, parece representar una estimación científica convincente del tamaño corporal. Se han descrito algunas fórmulas, recientemente se validó en pacientes obesos sugiriendo que la fórmula de Bouer descrita en 1984, es la más confiable.

$LBW = (0.407 \cdot W) + (0.267 \cdot H) - 19.2$ masculino

$LBW = (0.252 \cdot W) + (0.473 \cdot H) - 48.3$ femenino

En donde W = peso en kilos y H = altura en metros

Con base en lo anterior, y cómo se mencionó, el IMC no discrimina entre sexo o raza, hacemos hincapié en mencionar, los resultados de la encuesta ENSANUT-ECU 2012. MSP/INEC, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en Ecuador es 62.8%, siendo mayor en los afroecuatorianos (64.4%), en comparación con los mestizos, blancos u otros (63.6%), los montubios (60.1%) y los indígenas (52.1%). El sobrepeso es más alto en los indígenas (41.3%) y hombres (43.4%), mientras que la obesidad es mayor en los afroecuatorianos (26.5%) y las mujeres (27.6%). (12)

Fisiopatología del paciente obeso crítico

Los pacientes críticos, se encuentran en una condición catabólica, cuyo origen es multicausal: infecciones, sepsis, trauma, inflamación de órganos (pancreatitis), etc; a diferencia de otras enfermedades, la patología crítica, genera respuestas inflamatorias exageradas, mediadas por respuestas neuroendócrinas y citocinas inflamatorias, que alteran el gasto de energía y estimulan el catabolismo proteico.

La reacción anterior inicia con la activación de macrófagos, monocitos y neutrófilos a nivel del endotelio vascular, con la consiguiente activación del sistema de complemento, lo que lleva a vasodilatación y fuga capilar con secuestro de fluidos intersticiales. Así mismo la liberación de citocinas como factor de necrosis tumoral (FNT), interleucinas (IL) 1, IL2, IL6, interferones entre otras, que son liberadas en el torrente sanguíneo generando signos y síntomas característicos de la inflamación sistémica.

Por consiguiente; desde hace varios años, se ha descrito la respuesta del paciente crítico a la enfermedad, a partir de los datos de Cuthberston y Moore en las décadas de 1940 y 1950 (13,14) se han clasificado las fases de ebb y de flow (reflujo y flujo), las cuales en general, definen el estado inflamatorio inicial. (ver tabla 1).

Tabla 1. Fases de la respuesta a la enfermedad en el paciente crítico.

Fase de Ebb	Fase de Flow
Disminución del gasto cardíaco	Incremento del gasto cardíaco
Disminución del consumo de oxígeno	Incremento del consumo de oxígeno
Incremento de catecolaminas	Incremento de catecolaminas
Incremento de glucosa en sangre	Niveles de glucosa normales o bajos
Incremento de acidos grasos libres	Lipólisis
Incremento de la fase aguda de proteínas	Catabolismo proteico
Activación inmune	Inmunosupresión

Fuente: Cuthberston y Moore. (13)

La fase de ebb es inmediata entre las primeras 24 a 48 horas, y su duración esta directamente relacionada con el tipo de injuria, así como las medidas de resucitación implementadas para el control del proceso primario. La fase flow, más prolongada, caracterizada por el incremento de la demanda metabólica, amerita un soporte más agresivo considerando la etiología de la enfermedad.

Así, el incremento de la demanda metabólica, puede llevar a la descomposición de la masa magra, lo cual contribuye a la malnutrición (15,16), siendo, la nutrición en este estado, de suma importancia para mejorar el resultado, modulando la respuesta inflamatoria, manteniendo la función inmunitaria, disminuyendo el catabolismo muscular, promoviendo

la reparación de los tejidos y manteniendo las barreras mucosas gastrointestinal y respiratoria.

Alteraciones de la nutrición en el obeso crítico

El tejido adiposo es un tejido con un nivel elevado de metabolismo activo, y especialmente el tejido adiposo visceral, presenta un perfil secretor deletéreo que predispone a la insulino resistencia, estado pro inflamatorio crónico y procoagulante.

La respuesta al estrés es diferente en el paciente obeso, ya que no puede usar de forma efectiva la gran cantidad de grasa como fuente de energía, por lo tanto utiliza, mayor cantidad de proteínas en comparación con los no obesos, que bloquean ambas lipólisis y oxídación de la grasa. (17)

Esto lleva a una degradación de la masa muscular con preservación de la masa grasa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, riesgo elevado de infección y un circulo vicioso de activación de mediadores inflamatorios, por lo tanto, es importante evitar la sobre alimentación por incremento de la resistencia a la insulina y por otro lado la subalimentación que lleva a la degradación de la masa magra corporal.

Debe señalarse, que los pacientes obesos presentan disfunción de la microbiota intestinal, (MI) por lo que pese a la administración de una dieta que cumple el 100% de la demanda de micronutrientes, no se obtiene un efecto positivo. Visto de esta forma, las bacterias intestinales son una fuente amplia de lipopolisácaridos (LPS) que a su vez inducen inflamación crónica, ésta última está mediada por Toll-like receptor 4, que genera citocinas pro-inflamatorias, por lo tanto, altos niveles de LPS se observan en plasma e intestino de pacientes obesos.

Dentro de este marco, bacteroides y firmicutes que forman parte de la MI, están relacionados directamente con la dieta que ingieren los pacientes, lo cual influye en la progresión de la obesidad; estrategias terapeúticas se han planteado a partir de la modulación de la MI para prevenir la obesidad (18). Así el incremento a favor de firmicutes en un 20% y una disminución de bacteroides son responsables de un incremento de 150Kcal de energía desde los alimentos. (19)

Estrategias de búsqueda de mal nutrición en el paciente obeso crítico

La única fórmula establecida al momento para definir la obesidad tanto en hombres y mujeres es el IMC, el problema en los pacientes críticos es que tanto el peso como el IMC no son buenos indicadores del estado nutricional del paciente: reanimación con fluidos, pérdida rápida de tejido magro en sus primeros días en UCI. (20)

Debido a que no existen herramientas validadas que permitan de manera rápida estimar el estado nutricional del paciente crítico, en este apartado analizaremos la utilidad, aplicabilidad y conveniencia de las diferentes estrategias para estimación de composición corporal, marcadores proinflamatorios de laboratorio y scores nutricionales que se disponen en

la actualidad para determinar el estado nutricional del paciente crítico obeso.

Estrategias para estimación de composición corporal y fuerza muscular

La pérdida de masa muscular es una complicación severa de la enfermedad crítica. Se estima que puede observarse en los primeros diez días de ingreso a UCI, un descenso de hasta el 20% de masa muscular 8.
Este descenso, se asocia a mayor cantidad de días en ventilación mecánica, mortalidad y fragilidad en UCI. (21)
El impacto en los resultados, no sólo estaría relacionado con la presencia de sarcopenia, sino con la calidad de la masa muscular. (7)
La presencia de mioesteatosis (masa muscular infiltrada por tejido graso), sería una causa de disminución de la calidad de la misma y su presencia puede determinarse por tomografía computada y también mediante ecografía muscular. (22,23)
Las pérdida de masa muscular a través del ultrasonido, se ha utilizado como parámetro de valoración y seguimiento nutricional del paciente crítico mediante el uso de transductor lineal de alta frecuencia (10MHz), se puede valorar los cambios en el grosor, así como la toma de biopsias para estudios necrosis y proteólisis muscular. (24,25)
Las valoraciones del cuádriceps, a nivel de su porción anterior con el paciente en decúbito supino, han demostrado tener una buena correlación, con la masa magra medida mediante tomografía (r: 0,77) o resonancia magnética (r:0,87). En el estudio de Parry et al., 2015, se realizó seguimiento de la calidad de la masa muscular en pacientes adultos críticos que requirieron asistencia ventilatoria mecánica por más de 48 horas. Durante su estadía en UCI se observó la ecogenicidad del vasto interno del cuádriceps en sus primeros 10 días de internación o hasta su egreso, observándose correlación entre ecogenicidad muscular y deterioro en la calidad muscular, pudiendo ser un indicador de debilidad adquirida en UCI. (22)
La tomografía computarizada de abdomen, es un examen complementario de imagen que podría ayudarnos a determinar la calidad de la masa muscular mediante la estimación de la densidad del tejido musculoesquelético y la presencia de tejido adiposo intermuscular, tal como lo demostró Looijaard et al, en 2013 (23). La presencia de músculo esquelético de baja calidad al ingreso a UCI, se asoció de forma independiente con una mayor mortalidad a los 6 meses en pacientes con ventilación mecánica. Así, la calidad y cantidad muscular son factores pronósticos en la UCI.
Dentro de las limitaciones del uso de la tomografía como examen complementario para determinar calidad de masa muscular en el paciente obeso crítico, encontramos la necesidad de traslado del paciente para poder realizar el estudio, la exposición a la radiación y la escasa disponibilidad

de equipos que soporten pesos superiores a 220 kilogramos.

Medición del diámetro de la pantorrilla
La evaluación de la masa y función del músculo esquelético se centró en la valoración de la sarcopenia a través de herramientas no disponibles en la mayoría de UCIS; (bioimpedancia, resonancia magnética), nuestra realidad no está ajena a ello; es así que en entornos limitados, se propone realizar la medición antropométrica de la pantorrilla, como una estimación de la evolución de la sarcopenia, tomando como referencia valores para hombres y mujeres, ajustados el IMC26, (Ver tabla 2).

Tabla 2. Circunferencia de la pantorrilla

Circunferencia de pantorrilla	Hombres	Mujeres
Moderada	34 cm	33 cm
Severa	32cm	31 cm

Fuentes: González et al. (26)

Se debe ajustar de acuerdo al IMC, así:
IMC < 18.5 kg/m2 : + 4 cm
IMC 25-29 kg/m2 : - 3 cm
IMC 30-39 kg/m2 : -7 cm
IMC >40 kg/m2 : -12 cm

Además, la función muscular puede determinarse mediante un dinamómetro de mano, teniendo en cuenta que para realizar esta evaluación es necesario que el paciente se encuentre consciente. Esta determinación ha sido un buen factor pronóstico en pacientes con SDRA y se explica con mayor detalle en el capítulo de rehabilitación y fuerza muscular en el paciente obeso crítico.

Riesgo de desnutrición
Determinar el estado nutricional del paciente crítico con estadía en UCI mayor a 48 horas, es considerado una medida de buena práctica clínica para identificar a aquellos pacientes que se encuentran en riesgo de desnutrición, fragilidad y sarcopenia 20, condiciones que se relacionan con incremento en los días de ventilación mecánica y mortalidad. (21)
Cabe considerar, que en años anteriores, se acuñó el término " Obesidad paradójica"1 en la cual, la obesidad se consideraba como un efecto protector, hipótesis planteada por Robinson et al, con mejores resultados sobre la mortalidad 27, lo cual no ha tenido un impacto concluyente ya que datos similares se han obtenido en paciente no obesos; por lo tanto, queda claro que el índice de masa corporal (IMC) no debería ser usado como un indicador de mal nutrición, sin una evaluación nutricional integral. (19)
En el 2011, para valorar el riesgo de desnutrición en UCI, se ha propuso el

score NUTRIC, que consideraba: la edad, Acute Phisiology and Chronic Health Disease II (APACHE II) y Sequential Organ Failure Assement Score (SOFA), comorbilidades, días de estadía hospitalaria hasta admisión a UCI, estimación de estado inflamatorio a partir de niveles de IL-6. Sin embargo una de sus limitaciones, es que no incluye en las variables parámetros nutricionales, y comparado con otras herramientas tradicionales de valoración, presenta gran variabilidad, lo cual le ha quitado peso para su uso. (28)

Parecería entonces, que de todas las herramientas para screening nutricional, el Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) y el MUST, presentan el mejor valor predictivo paramortalidad y son las herramientas de uso más fácil y rápidas para calcular, por lo cual en esta revisión , nosotros proponemos, utilizar el MUST, como herramienta para predecir el riesgo desnutrición (Ver tabla 3).

Herramientas de laboratorio: Con respecto a parámetros de laboratorio, los estados inflamatorios usualmente se asocian con niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) e hipoalbuminemia. Valores de albúmina y pre-albúmina aislados no son buenos marcadores del estatus nutricional del paciente, debido a que valores por debajo del valor normal pueden relacionarse a estados inflamatorios (proteínas reactantes de fase aguda). Por lo que la albúmina es considerada un marcador de severidad de la condición del paciente y refleja el estado inflamatorio. (29)

Tabla 3. Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)

Parametro	Puntaje	Plan de acción	
IMC			
>20 18.5-20 <18.5	0 1 2	0 = Riesgo bajo	Repetir el screening
Pérdida de peso involuntaria			
<5% 5-10% >10%	0 1 2	1 = Riesgo moderado	Evaluación ingesta alimentaria
Efecto de la enfermedad		2 = Riesgo elevado	Soporte nutricional
Sin soporte nutricional >5 dias	2		

Valora 3 parámetros IMC, Pérdida de peso involuntaria y efecto de la enfermedad, y de acuerdo a eso se desarrolla el plan nutricional

Fuente: Kondrup. (30)

Estrategias de nutrición

Elaborar un régimen de nutrición en un paciente obeso, críticamente enfermo que sea seguro y eficaz es un reto, se debe tomar en

consideración:

1. Las comorbilidades asociadas a la adiposidad: hipertensión arterial, diabetes, resistencia a la insulina, hígado graso, entre otras.
2. Estado nutricional basal, esto es sarcopenia asociada o estado nutricional "normal"
3. Estado crítico actual
4. Requerimiento calórico, basado en el gasto energético
5. Vía de administración, dependiendo de si el paciente esta despierto, sedado y si tolera o no la dieta
6. Valoración del riesgo de desnutrición

¿Cuál es la vía preferida?

Existe una considerable incertidumbre con respecto a la nutrición óptima del paciente obeso críticamente enfermo. Independientemente de la composición corporal, la ruta preferida para proveer terapia nutricional es la enteral. (20,31)

Es así, que las indicaciones para inicio de nutrición parenteral total (NPT) no difieren de las indicaciones para población general, sin embargo, en el paciente críticamente enfermo, el uso de emulsión de lípidos por vía intravenosa puede alterar la función inmunitaria, disminuir la depuración del sistema reticuloendotelial, causar acumulación de grasa hepática y potencialmente inducir pancreatitis aguda, como complicaciones derivadas de la hiperglicemia. (32)

Por lo que en línea con lo anterior, es indispensable conocer el perfil lipídico de estos pacientes, para determinar si fuese el caso, opciones viables como la sustitución de emulsiones de lípidos a base de aceite de soja con emulsiones de aceite de múltiples fuentes alternativas o proporcionar soluciones de nutrición parenteral sin emulsión de lípidos. (33)

Otro factor a tomar en cuenta es la restricción calórica para evitar aumento de la producción de dióxido de carbono (34,35), esto se puede lograr con una valoración adecuada del gasto energético. Algunos pacientes obesos requieren restricción hídrica, lo cual puede ser difícil si hay la necesidad de implementar un régimen de NPT.

En el estudio EPaNIC (36), se demostró con el inicio de nutrición parenteral tardía, a los 8 días de ingreso, un incremento absoluto del 3,5% en la probabilidad de ser egresados vivos de la UCI, menor incidencia de colestasis, días de ventilación mecánica y terapia de sustitución renal. Sin embargo no hay estudios validados en pacientes obesos sarcopénicos. Se requerirá además mayor control y monitoreo, de estados de hiperglucemia e hiperlipidemia, lo cual esta relacionado con el aporte inadecuado de kilocalorías en exceso, que genera un compromiso inflamatorio mayor.

¿Cómo se realizan los cálculos?

Establecer los requerimientos óptimos para un paciente obeso, evitaría la

sobrealimentación y sus complicaciones como infiltración grasa del hígado y esteatosis hepática (37), de la misma manera, la subalimentación permisiva, con un déficit concurrente significativo de calorías y proteínas, debe evitarse por completo en pacientes críticos con obesidad. En un estudio se demostró que la administración inadecuada de aportes proteicos (46 g de proteína/día o 0,4 g/kg/día) a un subconjunto de pacientes obesos con una ingesta energética hipocalórica (1000 kcal/día o 9 kcal/kg/día), la mortalidad a los 60 días se incrementó. (38)
Así, las guías internacionales, recomiendan medir el gasto energético en reposo con calorimetría indirecta en pacientes obesos, sin embargo, debido a que la calorimetría indirecta no siempre se encuentra disponible, el cálculo de los mismos resulta una estimación pragmática del gasto de energía, particularmente en la fase aguda de la enfermedad, para establecer el objetivo de energía a entregar.
Las pautas de la Sociedad Estadounidense de Nutrición Parenteral y Enteral de 2013 para el apoyo nutricional de pacientes adultos hospitalizados con obesidad, recomiendan el uso de la ecuación de Penn State o la ecuación de Penn modificada, si la calorimetría indirecta no esta disponible, como sigue en la siguiente fórmula:

PSU 2010: RMR = Mifflina (0.71) + VE (64) + Tmax (85) – 3085 mujeres
aMifflin = resting energy expenditure calculated using the Mifflin St. Jeor Equation (5) VE = minute ventilation (L/min)
Tmax = maximum temperature (degrees Celsius)

PSU 2010: RMR = Mifflina (0.71) + VE (64) + Tmax (85) – 3085 (hombres)
aMifflin = resting energy expenditure calculated using the Mifflin St. Jeor Equation (5) VE = minute ventilation (L/min)
Tmax = maximum temperature (degrees Celsius).
Sin embargo en el año 2016 las recomendaciones de ASPEN/ SCCM, mantiene la calorimetría indirecta, pero si esta no se dispone, utilizar una ecuación simple basada en el peso.
Las guías recomiendan que entre el 65–70% del gasto energético en reposo debe ser entregado a los pacientes obesos cuando se disponga de calorimetría indirecta, y cuando no se disponga, utilizar la fórmula basada en peso. (31)

Entonces, sí el paciente tiene un IMC 30-50 Kg/m2, aportar 11–14 kcal/kg **al peso actual;** en caso de pacientes con IMC de 50Kg/m2 o más, aportar 22–25 kcal/kg **por el peso ideal.**

Por otro lado, en 2019, las guías ESPEN sugieren agregar entre un 20 a 25% de la diferencia entre el peso corporal real menos el peso corporal

ideal, al peso corporal ideal, (peso corporal ajustado) con un aporte entre 20 a 25kilocalorías por día. (20)

Peso corporal real – peso corporal ideal = resultado 1 x (0,20 ó 0,25)=resultado 2. Luego:
Peso corporal ideal + resultado 2= peso ajustado.

Con respecto al aporte de proteico las guías ASPEN/SCCM recomiendan una dieta alta en proteínas con un rango que va de 2.0–2.5 g/kg. En el caso de paciente con IMC 30-40kg/m2 se sugiere 2g/kg peso ideal por día, y paciente con IMC >40kg/m2, se sugiere 2.5g/kg peso ideal por día31. Las guías ESPEN, sin embargo recomiendan un aporte proteico de 1.3 g/kg por peso corporal ajustado/día20.

En el caso de nutrición parenteral, los cálculos son similares a los presentados en la nutrición enteral, considerando lo mencionado en el párrafo anterior.

Vale la pena considerar que las guías, no tienen un alto nivel de evidencia, por lo cual se sugiere mantener siempre la individualización del paciente con objetivos alcanzables y medibles.

¿Cuáles son los objetivos de seguimiento nutricional?
Para fines de este capitulo, nosotros sugerimos, considerar las siguientes recomendaciones:

- Balance nitrogenado realizar la recolección de orina de 24 a los 48 horas de ingreso, y considerar repetir luego a los 5 días y a los 10 días, según la estancia del paciente en la UCI20.
- Medición ultrasonográfica diaria de cuádriceps a la cabecera del paciente, durante los primeros 10 días, para identificar quienes han desarrollado sarcopenia y mioesteatosis.
- Medición de la pantorrilla diariamente y relacionar su valor al índice de masa corporal.
- Estimación de la fuerza muscular en pacientes despiertos y conscientes (dinamometría)
- En caso de persistencia de sarcopenia, sugerimos guiar el aporte proteico y módulo nutricionales de proteínas, basados en los datos clínicos y de laboratorio (función, hepática, función renal, balance nitrogenado) y si finalmente no se logran los parámetros nutricionales requeridos, hacer uso de la nutrición mixta.

Conclusiones

1. Antes y durante la implementación de la dieta, una evaluación del estado nutricional debe ser realizada, está debe incluir parámetros subjetivos y objetivos: intervenciones nutricionales, historia clínica,

mediciones antropométricas, parámetros físicos y resultados de laboratorio.

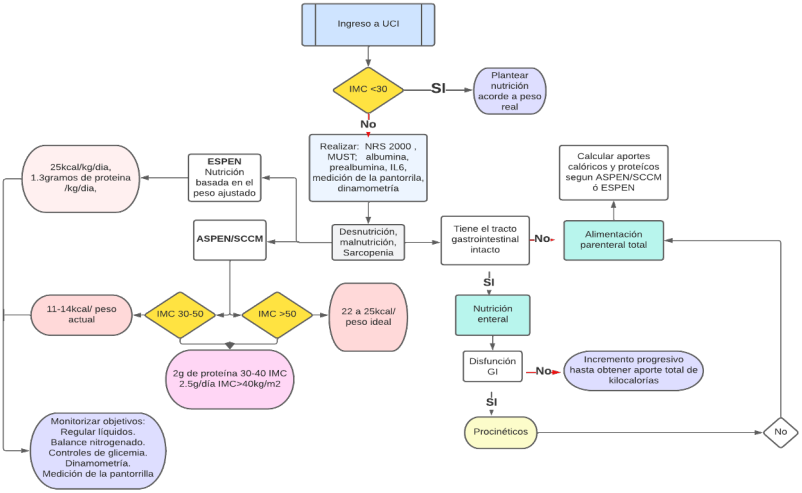
2. Un plan de atención médica que incluya: alimentos saludables, ricos en nutrientes, suplementos de vitaminas, individualizando la condición específica en el paciente obeso.

3. Los nutriólogos, deben ser conscientes de las deficiencias nutricionales preexistentes, y la dificultad que se presenta en la vía de nutrición de pacientes quirúrgicos.

4. Considerar las variaciones de la flora intestinal del paciente obeso, tomando en cuenta dieta, edad, genero, actividad física; la modulación de esto, puede transformar la microbiota intestinal a un perfil más saludable.

5. Realizar un plan de seguimiento nutricional, durante los primeros 7 a 10 días de hospitalización verificando la integridad de la masa magra. (balance nitrogenado, ultrasonido muscular, etc)

6. Investigaciones en curso, principalmente relacionadas con la microflora intestinal y los fenotipos específicos que se relacionan con la obesidad, así como la importancia de la modificación de microbiota intestinal son necesarios.



Flujograma sugerido para nutrición en el paciente obeso crítico
Fuente: los autores

Bibliografia

1. *Karampela I, Chrysanthopoulou E, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Is There an Obesity Paradox in Critical Illness? Epidemiologic and Metabolic Considerations. Curr Obes Rep. septiembre de 2020;9(3):231-44.*
2. *Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes. septiembre de 2008;32(9):1431-7.*
3. *Schetz M, De Jong A, Deane AM, Druml W, Hemelaar P, Pelosi P, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. Intensive Care Med. junio de 2019;45(6):757-69.*
4. *Deutschman CS, Neligan PJ. Evidence-based practice of critical care. Third edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. 661 p.*
5. *Deliberato RO, Ko S, Komorowski M, Armengol de La Hoz MA, Frushicheva MP, Raffa JD, et al. Severity of Illness Scores May Misclassify Critically Ill Obese Patients. Crit Care Med. marzo de 2018;46(3):394-400.*
6. *MacDonald J, Moore J, Davey V, Pickering S, Dunne T. The weight debate. Journal of the Intensive Care Society. agosto de 2015;16(3):234-8.*
7. *Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D, et al. Sarcopenic Obesity: Time to Meet the Challenge. Obes Facts. 2018;11(4):294-305.*
8. *Tieland M, van Dronkelaar C, Boirie Y. Sarcopenic obesity in the ICU. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. marzo de 2019;22(2):162-6.*
9. *Malnutrición [Internet]. [citado 27 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition*
10. *McClave, S.A., Gualdoni, J., Nagengast. Gastrointestinal Dysfunction and Feeding Intolerance in Critical Illness: Do We Need an Objective Scoring System? Curr Gastroenterol Rep 22, 1 (2020).*
11. *Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). Critical Care Medicine. febrero de 2016;44(2):390-438.*
12. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición: ENSANUT-ECU 2012. Quito: INEC; 2014.*
13. *Cuthbertson DP. POST-SHOCK METABOLIC RESPONSE. The Lancet. 11 de abril de 1942;239(6189):433-7.*
14. *Metabolic care of the surgical patient. By Francis D. Moore, M.D., Moseley Professor of Surgery, Harvard Medical School. 10¾ × 7¾ in. Pp. 1011 + x, with 14 2illustrations. 1959. Philadelphia and London: W. B. Saunders Co. 140s. BJS (British Journal of Surgery). 1960;47(204):455-455.*

15. *Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. Int J Environ Res Public Health. febrero de 2011;8(2):514-27.*
16. *Somanchi M, Tao X, Mullin GE. The facilitated early enteral and dietary management effectiveness trial in hospitalized patients with malnutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. marzo de 2011;35(2):209-16.*
17. *Sharma K, Mogensen KM, Robinson MK. Pathophysiology of Critical Illness and Role of Nutrition. Nutr Clin Pract. febrero de 2019;34(1):12-22.*
18. *Gérard P. Gut microbiota and obesity. Cell Mol Life Sci. enero de 2016;73(1):147-62.*
19. *Kobylińska M, Antosik K, Decyk A, Kurowska K. Malnutrition in Obesity: Is It Possible? Obes Facts. 2022;15(1):19-25.*
20. *Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr. febrero de 2019;38(1):48-79.*
21. *McDermid RC, Stelfox HT, Bagshaw SM. Frailty in the critically ill: a novel concept. Crit Care. 2011;15(1):301.*
22. *Paris MT, Mourtzakis M. Development of a bedside-applicable ultrasound protocol to estimate fat mass index derived from whole body dual-energy x-ray absorptiometry scans. Nutrition. enero de 2019;57:225-30.*
23. *Looijaard WGPM, Dekker IM, Stapel SN, Girbes ARJ, Twisk JWR, Oudemans-van Straaten HM, et al. Skeletal muscle quality as assessed by CT-derived skeletal muscle density is associated with 6-month mortality in mechanically ventilated critically ill patients. Crit Care. 1 de diciembre de 2016;20(1):386.*
24. *Puthucheary ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. JAMA. 16 de octubre de 2013;310(15):1591-600.*
25. *Connolly B, MacBean V, Crowley C, Lunt A, Moxham J, Rafferty GF, et al. Ultrasound for the assessment of peripheral skeletal muscle architecture in critical illness: a systematic review. Crit Care Med. abril de 2015;43(4):897-905.*
26. *Gonzalez MC, Mehrnezhad A, Razaviarab N, Barbosa-Silva TG, Heymsfield SB. Calf circumference: cutoff values from the NHANES 1999-2006. Am J Clin Nutr. 1 de junio de 2021;113(6):1679-87.*
27. *Robinson MK, Mogensen KM, Casey JD, McKane CK, Moromizato T, Rawn JD, et al. The relationship among obesity, nutritional status, and mortality in the critically ill. Crit Care Med. enero de 2015;43(1):87-100.*
28. *Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. Crit Care.*

2011;15(6):R268.
29. *Mogensen KM, Robinson MK, Casey JD, Gunasekera NS, Moromizato T, Rawn JD, et al. Nutritional Status and Mortality in the Critically Ill. Crit Care Med. diciembre de 2015;43(12):2605-15.*
30. *Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr. junio de 2003;22(3):321-36.*
31. *McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2016;40(2):159-211.*
32. *Dickerson RN. Metabolic support challenges with obesity during critical illness. Nutrition. enero de 2019;57:24-31.*
33. *Parnes HL, Mascioli EA, LaCivita CL, Gutierrez PL, Friedman J, Lopes SM, et al. Parenteral nutrition in overweight patients: are intravenous lipids necessary to prevent essential fatty acid deficiency? The Journal of Nutritional Biochemistry. 1 de mayo de 1994;5(5):243-7.*
34. *Askanazi J, Carpentier YA, Elwyn DH, Nordenström J, Jeevanandam M, Rosenbaum SH, et al. Influence of total parenteral nutrition on fuel utilization in injury and sepsis. Ann Surg. enero de 1980;191(1):40-6.*
35. *Talpers SS, Romberger DJ, Bunce SB, Pingleton SK. Nutritionally associated increased carbon dioxide production. Excess total calories vs high proportion of carbohydrate calories. Chest. agosto de 1992;102(2):551-5.*
36. *Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Adults. New England Journal of Medicine. 11 de agosto de 2011;365(6):506-17.*
37. *Sheldon GF, Peterson SR, Sanders R. Hepatic dysfunction during hyperalimentation. Arch Surg. abril de 1978;113(4):504-8.*
38. *Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. Intensive Care Med. octubre de 2009;35(10):1728-37.*

CAPÍTULO 15

Fisioterapia en Paciente con Obesidad

Lcda. Kenia Luzuriaga Jiraldo
Lcdo. Julio Santamaría Zambrano
Lcdo. René De la Cruz Palma
Lcda. Dayana Lomas Betancourt
Lcdo. Luis Marcillo Burgos
Lcda. Johanna Monge Ponce

Resumen
La obesidad es un factor que aumenta sustancialmente el riesgo de enfermedades metabólicas, además de conducir hacia una mala calidad de vida, según la gravedad de la afección y los trastornos comórbidos asociados, tenemos a la sarcopenia que es más común en pacientes mayores debido a la ganancia de masa grasa y la pérdida de masa muscular asociada con el envejecimiento, se puede observar que la sarcopenia se maximiza en este grupo de pacientes, por ello es fundamental que el abordaje fisioterapéutico se centre en la recuperación de la función motora. La asociación entre la obesidad y la sarcopenia contribuyen al aumento de alteraciones metabólicas y la mortalidad mucho más que la sarcopenia u obesidad de manera individual. En escenarios hospitalarios como la unidad de terapia intensiva, al menos el 40% de los pacientes ingresados experimentan debilidad adquirida de UCI, la cual está asociada con una estancia prolongada y el 80% de los pacientes desarrollan debilidad en músculos respiratorios. Hasta la fecha, una combinación de una dieta con restricción energética moderada y ejercicio regular parece representar el tratamiento intervencionista más eficaz para la obesidad sarcopénica. Las intervenciones que buscan evitar la debilidad adquirida en UCI, se enfocan en eliminar o reducir los factores de riesgo. Se han recomendado medidas como la movilidad temprana, que es una estrategia que mejora la puntuación del Medical Research Council sum score (MRC) y el uso de herramientas de medición cuantitativa como la dinamometría manual para la valoración de la fuerza estática máxima que genera el paciente. El objetivo de esta revisión, es describir, explicar y desarrollar una estrategia de rehabilitación motora individualizada hacia los pacientes obesos.
Palabras calve: Sarcopenia, movilidad temprana, MRC, Medical Research Conuncil score, dinamometría

Abstract
Obesity is a factor that substantially increases the risk of metabolic diseases, in addition to leading to a poor quality of life, depending on the severity of the condition and the associated comorbid disorders, we have sarcopenia, which is more common in older patients due to the fat mass gain and muscle mass loss associated with aging, it can be seen that sarcopenia is maximized in this group of patients, so it is essential that the physiotherapy approach focuses on the recovery of motor function. The association between obesity and sarcopenia contributes to the increase in metabolic alterations and mortality much more than sarcopenia or obesity individually. In hospital settings such as the intensive care unit, at least 40% of admitted patients experience ICU-acquired weakness, which is associated with prolonged stay, and 80% of patients develop respiratory muscle weakness. To date, a combination of a moderately energy-restricted diet and regular exercise appears to represent the most effective interventional treatment for sarcopenic obesity. Interventions that seek to prevent ICU-acquired weakness focus on eliminating or reducing risk factors. Measures such as early mobility have been recommended, which is a strategy that improves the Medical Research Council sum score (MRC) and the use of quantitative measurement tools such as manual dynamometry to assess the maximum static force generated by the patient. The objective of this review is to describe, explain and develop an individualized motor rehabilitation strategy for obese patients.
Keywords: Sarcopenia, early mobility, MRC, Medical Research Council score, dynamometry

Introducción
La obesidad sarcopénica (SO), es la combinación de baja masa y baja función o actividad del músculo esquelético y alta masa grasa. Es más común en pacientes mayores debido a la ganancia de masa grasa y la pérdida de masa muscular asociada con el envejecimiento. La sarcopenia y la obesidad comparten los mismos factores de riesgo que son: una disminución de la actividad física que trae como consecuencia la pérdida de masa y función muscular y a un balance energético positivo que provoca el aumento de peso. Además, tiene un efecto catabólico sobre la masa muscular, favoreciendo la pérdida de masa magra en condiciones de restricción alimentaria. (2) En el paciente obeso con patología crítica la sarcopenia se maximiza, por ello un abordaje general y particular, en cuanto a fisioterapia motora temprana, se vuelve trascendental. (2) El objetivo de esta revisión, es describir, explicar y desarrollar una estrategia de rehabilitación motora individualizada hacia los pacientes obesos.

Pacientes con obesidad en cuidados críticos
En escenarios hospitalarios como la unidad de terapia intensiva, se evidencia que al menos el 40% de los pacientes ingresados experimentan

debilidad adquirida de UCI, la cual está asociada con una estancia prolongada, ventilación mecánica prolongada y mayor mortalidad. (8)
Los factores de riesgo más importantes que contribuyen al desarrollo de la debilidad adquirida en UCI son la sepsis, shock, la falla orgánica múltiple, la gravedad de la enfermedad, la ventilación mecánica y los niveles de sedación, variables metabólicas como hiperglucemia, fármacos como los esteroides y relajantes neuromusculares. (8,9)

En los pacientes obesos debe ser considerado el riesgo de la pérdida y disfunción muscular, sobre todo en pacientes de edad avanzada, con alguna enfermedad crónica o en complicaciones agudas que requieran hospitalización o encamamiento, ya que la evidencia indica mal pronóstico en cuanto a fragilidad, debilidad, índices de discapacidad, morbilidad y mortalidad. (10)

Sin embargo, inesperadamente, Vankrunkelsven et al. (9), reportaron que en un estudio con ratones obesos en estado crítico y con sepsis, estos estaban protegidos contra el desgaste muscular y la debilidad, al ser comparados con sus pares delgados. Incluso que la obesidad premórbida, aunque asociada con el desarrollo de comorbilidades crónicas y muerte prematura en la población general, en los pacientes críticos se reporta menor mortalidad. Este fenómeno es descrito como la paradoja de la obesidad de la enfermedad crítica que se presenta también en enfermedades crónicas como la enfermedad renal en etapa terminal, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad de las arterias coronarias. Se piensa que la mayor movilización de grasa del tejido adiposo, aumento de la oxidación de ácidos grasos hepáticos y cetogénesis juegan un papel importante como mecanismos coadyuvantes en la protección de la debilidad y el desgaste muscular. (10)

En cuidados críticos el 80% de los pacientes desarrollan debilidad en músculos respiratorios, y al menos entre el 63% y 80% de los pacientes que estaban listos para iniciar el destete ventilatorio presentaron debilidad importante del diafragma. Entre el 25% y el 55% de los pacientes que estuvieron sometidos a ventilación mecánica desarrollan debilidad muscular grave en las extremidades.(11)

Las intervenciones que buscan evitar la debilidad de la UCI, se enfocan en eliminar o reducir los factores de riesgo (8). Se han recomendado medidas como la movilidad temprana, que es una estrategia que reduce la duración de la inmovilidad y mejora la puntuación del Medical Research Council score (MRC). (8,11)

Se ha evidenciado, que en los pacientes que recibieron rehabilitación temprana en un tiempo menor a 72 horas de internación hay menos

probabilidad de desarrollar debilidad adquirida en la UCI.(12) Se han reunido algunas recomendaciones para evitar a debilidad adquirida en UCI que se mencionan en la (Tabla 1).(11)

RECOMENDACIONES PARA EVITAR LA DEBILIDAD ADQUIRIDA EN UCI
Minimizar la duración de la enfermedad crítica mediante un diagnóstico y tratamiento óptimo y oportuno.
Los corticoesteroides y bloqueantes neuromusculares deben administrarse objetivamente y descontinuarse tan pronto como sea posible.
Evaluar de forma recurrente la necesidad de sedación y los niveles de sedación.
El dolor y la disnea deben tratarse agresivamente y debe ser controlado para facilitar la movilización.
Se debe prestar mucha atención al control glucémico.
Buscar el destete de la ventilación mecánica de forma temprana.
Fomentar la movilización temprana.

Tabla 1. Recomendaciones para evitar la debilidad adquirida en UCI
Nota* Elaborado por los autores.

Medición de la fuerza y calidad muscular

Para la valoración de la fuerza muscular en un paciente con debilidad adquirida en la UCI, una de las herramientas de medición cuantitativa es la dinamometría manual, la cual consiste en la valoración de la fuerza estática máxima que genera el paciente. (14)

Khanal P, et al.(15) estudiaron la fuerza de prensión manual (HGS), tanto para la mano derecha como para la izquierda, con un dinamómetro (JAMAR plus, JLW Instruments, Chicago, IL, EE. UU.). Se realizaron tres ensayos con cada mano. Se toma el valor más alto después de 3 intentos consecutivos, separados por breves pausas de 30 segundos, concluyendo que la fuerza de prensión menor de 11 kg en hombres y 8 kg en mujeres definió debilidad muscular adquirida en la UCI. (15)

La prueba de agarre fuerte, se asoció con una menor probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo en comparación con la fuerza de prensión débil en mujeres obesas.(15)

La valoración de fuerza muscular por medio de la Medical Research Council (MRC) es necesario el movimiento voluntario del paciente, en situaciones de sobresedación, la evaluación no podrá realizarse, del mismo modo ocurriría con la dinamometría de mano o intervenciones que requieren participación activa del paciente. (15)

Dinamometría	
Hombre	Mujeres
Normal ≥11 kg	Normal ≥7kg
Debilidad≤11kg	Debilidad ≤7kg

Tabla 3. La tabla muestra los valores normales y el punto de corte, en la medición con dinamometría, para determinar debilidad adquirida en la UCI, tanto en hombres como en mujeres
Nota* Elaborado por los autores.

En la valoración de fuerza muscular por medio de la Medical Research Council (MRC) es necesario el movimiento voluntario del paciente, en situaciones de sobre sedación, la evaluación no podrá realizarse, del mismo modo ocurriría con la dinamometría de mano o intervenciones que requieren participación activa del paciente. (16)

ESCALA DE MRC	
Escala	Evaluación
0	Sin contraction muscular
1	Contraction muscular
2	Movimiento articular incompleto no vence gravedad.
3	La fuerza muscular está reducida vence solo gravedad.
4	La fuerza muscular está reducida con resistencia mínima.
5	Fuerza muscular normal con resistencia máxima.
Descripción	
Se evalúa de manera bilateral la abducción de hombro, flexión de codo, extensión de muñeca; flexión de cadera, extensión de rodilla y dorsiflexión de tobillo. Puntuación total 60 puntos, valores inferiores a 48 puntos determinan debilidad adquirida en la UCI (DAUCI).	

Tabla 4. Medical Research Council sum score (MRC)
Nota* Elaborado por los autores.

Las pruebas musculares se realizaron mediante la medición de la puntuación MRC. Como se describe en la (Tabla 4), la escala muscular califica 6 grupos de fuerza muscular en una escala de 0 a 5 en relación con el máximo esperado para ese músculo. (17)

En extremidades superiores, se evalúa la abducción de hombro, flexión de codo y extensión de muñeca; y en extremidades inferiores, se evalúa flexión de cadera, extensión de rodilla y dorsiflexión de tobillo. (18)
Se realiza una sumatoria de cada extremidad, con una totalidad de 60

puntos.(18) Se ha demostrado que una puntuación inferior a 48 indica debilidad muscular adquirida en la UCI. (17)

Fuerza de los músculos respiratorios

La fuerza de los músculos respiratorios se ha evaluado con diferentes técnicas, De campos et al, (19) midieron la fuera muscular respiratoria, usando un manómetro analógico con un rango de -300 a 300 cm de H2O. Las presiones inspiratoria y espiratoria máximas. La presión inspiratoria máxima se realizó utilizando la maniobra de inspiración máxima, comenzando con la espiración máxima; la presión exhalatoria máxima se obtuvo mediante la maniobra de espiración máxima comenzando con la inspiración máxima. Cada maniobra se mantuvo durante un segundo y se repitió de tres a ocho veces. Se toma el valor más alto, siempre que no excediera el siguiente valor más alto en más del 10%.(20)

Otra estrategia de medición es la evaluación de la fuerza de tos, Cottereau et al, (17) indican que la medición se realiza mediante el flujo espiratorio máximo de la tos. Se monitoriza el pico de flujo espiratorio de tos más alto después de 3 intentos consecutivos, separados por breves pausas. (17)
En pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva, se evalúa mediante la medición de la presión inspiratoria máxima voluntaria, en ventiladores con esta herramienta. Los fisioterapeutas informarán a los pacientes el procedimiento. Se monitoriza la presión inspiratoria más alta después de 3 intentos consecutivos, separados por breves pausas. (17)

Excursión y grosor diafragmático

Para evaluar el movimiento del diafragma debemos utilizar un transductor de 3,5-5 MHz. Durante la inspiración en modo M, el diafragma normal se mueve caudalmente y, por lo tanto, se acerca al transductor. Los valores normales en pacientes sanos ventilados son diferentes siendo para hombres1,8 ± 3 y para mujeres 16 ± 3 mm, la disfunción se define como un desplazamiento inferior a 10 mm o desplazamiento negativo. Estos valores serán también buenos predictores para pacientes en proceso de destete ventilatorio. (21)

El grosor del diafragma depende de la masa muscular y esta está relacionada con la capacidad vital. Para medir el grosor del diafragma, usamos un transductor de 10-12MHz colocando el mismo entre el noveno y décimo espacio intercostal. El grosor de la abertura se mide a través del modo operativo M en espiración. El espesor normal del diafragma en pacientes ventilados es de 2 ± 0,8 mm. (21)

El cambio en el espesor de la membrana se puede calcular utilizando el modo M con la fórmula Variación grosor diafragmático = Grosor al final de la espiración - Grosor al final de la inspiración/ Grosor al final de la

espiración. Una variación menor al 20% se puede considerar como un predictor de falla en el destete ventilatorio con una mejor predicción que usando el Índice de Tobin. (21)

Abordaje fisioterapéutico
Movilidad temprana en paciente crítico
La movilización temprana se define como la implementación de ejercicio físico durante la estancia hospitalaria, la evidencia demuestra que un protocolo eficiente de rehabilitación, con herramientas que faciliten la movilidad mejora la calidad de vida a corto y largo plazo.(23)

Efectividad
En los últimos años se ha valorado la eficacia de la movilidad temprana en pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos. Estudios demuestran resultados positivos en la disminución de la debilidad y los días de hospitalización, previene la aparición de trombosis venosa profunda, neumonías asociadas al ventilador y úlceras por presión, por lo tanto, la movilidad en pacientes críticos es eficaz, segura y practicable.(24)
La rehabilitación iniciada a las 48 horas luego de una intubación, mostró disminución significativa en los días de estancia hospitalaria y en la unidad de cuidados intensivos. También iniciar una movilidad temprana disminuye los días de ventilación y acorta los períodos de delirium post extubación como resultado de dosis baja de sedación, mejor acople sedoventilatorio y mejor conexión con el entorno; así mismo, un incremento en la independencia funcional en las actividades de la vida diaria a corto y largo plazo. (25)

Barreras
La presencia de un tubo endotraqueal, apoyo de ventilación mecánica invasiva, inestabilidad hemodinámica son barreras que limitan la movilización en pacientes críticos. Por otra parte existen barreras físicas como la falta de herramientas de fisioterapia en la unidad de cuidados intensivos , entre ellos dinamómetros, cicloergómetros y bandas elásticas, los cuales limitan una movilidad adecuada y efectiva en pacientes críticos(26)

La movilización temprana es una intervención segura, factible y recomendable en pacientes en estado crítico. Fomentar el trabajo interdisciplinario en el personal de salud de la unidad de cuidados intensivos puede ser un paso esencial para promover el uso rutinario de la movilización temprana.(26)

Prescripción
Para prescribir el tipo de ejercicio, se debe tomar en consideración parámetros de seguridad que no pongan en riesgo el estado del paciente

puesto que, durante la movilidad existen grandes cambios fisiológicos sobre todo incremento de la actividad simpática. Si durante la movilidad no se mantienen estos parámetros o se pierden, es necesario interrumpir, revalorar y determinar el tipo de movilidad que se está realizando, si no se consigue una estabilidad es necesario suspender por completo la rehabilitación. (13) Ver Tabla(5).

Criterios para iniciar movilizaciones en pacientes críticos
ACTIVA · Neurológica Respuesta a estimulación verbal ausencia de agitación, confusión o problemas para seguir órdenes sin aumento de PIC Sin necesidad de aumentar sedación · Cardiovascular FC entre 50 y 130lpm sin datos de inestabilidad sin signos de isquemia miocárdica ausencia de hipotensión ortostática TAS>90 O < 200 mmHg TAM 65- 100mmHg · Respiratorio Pa/Fio2 >200 PaCO2 < 50 mmHg Ph >7.30 PEEP <10cmH20 FIO2 <60 FR<35rpm
PASIVA Estabilidad Cardiorespiratoria Estabilidad Hemodinámica
PIC= Presión Intracraneal, FC= Frecuencia Cardíaca; TAS= tensión arterial sistólica; TAM= tensión arterial media; PaO2= presión arterial de oxigeno; FIO2= fracción inspiratoria de oxigeno; PaCO2= presión arterial de dióxido de carbono, SpO2= Saturación parcial de oxígeno; PEE: presión espiratoria positiva al final de la espiración; FR= Frecuencia respiratoria

Tabla 5. Parámetros de seguridad para iniciar Movilización Temprana
Nota* Elaborado por los autores.

Movilización activa

Un protocolo de movilización puede iniciar de forma segura el primer día de hospitalización, incluso si el paciente se encuentra con apoyo de ventilación mecánica. Las movilizaciones incluyen ejercicios activos y resistidos de movimiento articular (ROM), cambios de posiciones de sedestación a bidepestación, transferencias de lugar sillas o cama (con ayuda o sin ayuda) y deambulación con o sin apoyo. (18)

Según guías internacionales, (27) los protocolos de rehabilitación son eficaces y seguros, siempre y cuando cuenten con escalas de valoraciones funcionales y de fuerza muscular, por ello es necesario que las valoraciones sean de forma rutinaria al menos una vez al día o frecuentes, según el estado funcional de cada paciente. (18)

En la actualidad se ha demostrado efectos positivos de la posición en la que se encuentra el paciente, la sedestación en reposet o verticalizar la cama mejora el estado hemodinámico y ventilatorio. La hipotensión ortostática puede limitar al paciente en sedestación provocando intolerancia a esta postura, se recomienda iniciar a verticalizar la cama de manera progresiva para llegar alargar el tiempo en sedestación. Así mismo, los ejercicios activos de miembros inferiores mejoran el retorno venoso y el rango de movilidad articular. (28)

Movilización pasiva
Para los pacientes que no pueden cooperar o presentan una fuerza muscular deficiente incapaz de generar un movimiento en contra de la gravedad se utilizan terapias pasivas. La posición de la cabecera debe mantener una elevación de >30 grados para evitar la aparición de neumonías. Para determinar el tipo de movilizaciones se debe valorar la fuerza muscular, por medio de la escala MRC, puntuaciones de 0 se recomienda movilizaciones pasivas, de 1 a 2 activo- asistidos, 3 puntos ejercicios activos libres y > 4 puntos, movilidad activa con resistencia. (13)

Cicloergometría
El cicloergómetro es una herramienta que combina tanto la movilidad pasiva y activa, además consigue una disminución del catabolismo de proteínas y reducción del estrés oxidativo, lo recomendable es llegar a 15 minutos o mayor tiempo, se puede iniciar a las 38 horas luego de una intubación esto, dependerá de la condición clínica de cada paciente.(18,25)

Rehabilitación cardiopulmonar en el paciente obeso
El ejercicio físico es la base de la rehabilitación física que sostiene la rehabilitación cardiopulmonar como fundamento de su ejecución, en la actualidad muchos pacientes se benefician de la rehabilitación cardiopulmonar incluso aquellos que no padecen alguna patología. La obesidad según la organización mundial de la salud es considerada una patología en donde la persona tiene un índice de masa corporal igual o superior a 30 debido a un desequilibrio entre las energías calóricas que se ingieren y se gastan. (29)

Es por eso que el ejercicio físico permite lograr un equilibrio entre el consumo energético y la ingesta de energía y es por eso que la actividad física y el ejercicio, se conoce como la mejor herramienta para mantener la salud y prevenir enfermedades no transmisibles, debido a que cualquier movimiento corporal implica gasto energético. (29)

La Sociedad Americana de Cardiología, ha determinado que la obesidad es un factor que puede modificarse para evitar el riesgo de enfermedades cardiacas. Existe reporte de que por cada sesenta segundos de tiempo en la

banda de esfuerzo que da cómo equivalente 1 MET (unidad de medida que permite calcular el consumo de oxígeno) se podría evitar el fallecimiento a causa de enfermedad cardiaca en un 8 %. (30)

Prueba de esfuerzo previa

A continuación, se indica la PE (prueba de esfuerzo) y el riesgo del paciente:

PE Submáxima	PE Máxima
Bajo riesgo recomendado **Riesgo moderado recomendado** **Alto riesgo recomendado**	Bajo riesgo recomendado Riesgo moderado no recomendado Alto riesgo no recomendado

Tabla 6. Nivel de riesgo en prueba máxima y submáxima.
Nota* Elaborado por los autores

- **Bajo riesgo:** Asintomático, <45 años solo 1 factor de riesgo
- **Moderado:** Hombre>45, mujer>55 con 2 factores de riesgo
- **Alto:** Con manifestaciones clínicas cardiovasculares, pulmonares o metabólicas.

La intensidad del ejercicio deberá ser moderada con frecuencia cardíaca entre el 55% y 70% de la frecuencia cardíaca máxima con un promedio de 150 minutos a la semana de forma inicial. La frecuencia cardíaca máxima se puede calcular con la siguiente fórmula: 220 menos la edad. (30) Es importante realizar una valoración adecuada para determinar el tiempo, la intensidad y el riesgo del paciente durante la actividad física.

Luego de haber realizado la prescripción realizaremos una valoración neuromusculoesquelética, donde podremos observar el grado de dificultad que podrá presentar el paciente para diversas actividades. (30)

En pacientes sin limitaciones neuromusculoesqueléticas podrán realizar caminata rápida, refiriéndonos al paciente como la caminata de prisa, pidiéndole que lo realice en cualquier momento del día. Muchos pacientes ponen cómo barrera la falta de tiempo, para tener control sobre esto se puede dosificar la dosis diaria de 30 minutos en tres sesiones de 10 minutos en el día. En un paciente que tenga dificultades de movilidad podríamos utilizar la cicloergometría como herramienta.

Rehabilitación cardiopulmonar en el paciente obeso crítico

La reducción paulatina del tejido musculoesquelético viene de forma conjunta con pérdida de fuerza muscular y rendimiento físico conocido como sarcopenia. El descenso volumen muscular durante el paso de los años es 0,37 a 0,47% por año, esta cifra puede perderse en un día en pacientes en unidad de cuidados intensivos.(32)

La sarcopenia tiene como causales, desequilibrios hormonales, aumento de grasa e inflamación, así como el déficit de actividad física y mala ingesta nutricional. Estos factores tienen importancia en la disminución incrementada del volumen musculoesquelético de los pacientes de la UCI. Por otro lado, en estos pacientes es posible que exista un perfil hormonal catabólico o antianabólico, con porcentajes altos de cortisol y citocinas (interleucina-6 y factor de necrosis tumoral-a). Este perfil estimularía la desestructuración de las proteínas musculares o podría estimular la resistencia anabólica, lo que se traduce en una transformación sintética de la proteína del músculo esquelético por debajo de lo normal y anabólicos de la contracción muscular o la proteína dietética. Un factor importante que estimula la destrucción de la proteína muscular es la falta de actividad. (32)

Tomando en cuenta las anteriores afirmaciones es importante comenzar con un programa de rehabilitación temprana en los pacientes obesos críticos, puesto que la falta de movilidad es un coadyuvante para el incremento de tejido adiposo y la pérdida de masa muscular. La rehabilitación cardiaca en el paciente obeso tendría como objetivo medir el gasto calórico y la ingesta calórica según el peso real del paciente que se lo determina de la siguiente manera: Se multiplica el peso en libras por 12.42, por ejemplo, si un paciente pesa 210 libras sus calorías diarias de mantenimiento son de 2608.2 kcal, es decir, a cada paciente se le da una meta calórica, de un déficit calórico diario de 500 kcal de los requerimientos de mantenimiento, por lo tanto en este caso deberíamos mantener el déficit calórico hasta 2108kcal. Este punto es importante debido a que, hay una diferenciación muy grande entre el programa de rehabilitación cardiaca que el paciente seguirá en la unidad de cuidados intensivos y el que seguirá como mantenimiento o para perder peso. El programa de rehabilitación cardiaca dentro de la unidad crítica, tiene como objetivo mantener el nivel de actividad muscular mas no la pérdida de peso.(32)

Experiencia en nuestro centro

En nuestro centro hemos realizado un estudio piloto, en el que evaluamos durante un mes, a todos los pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva, en total tuvimos 38 pacientes, de los cuales 6 fallecieron, los 32 pacientes que se fueron con el alta, tuvieron un abordaje fisioterapéutico basado en la evaluación inicial de fuerza y escala de movilidad. Se utilizaron herramientas como el cicloergómetro, bandas de resistencia elásticas, actividades fuera de cama, deambulación temprana, sedestación en sillón, entre otros. De estos 32 pacientes, únicamente 3 pacientes salieron con un MRC menor a 48, los cuales tuvieron una limitación en la valoración por delirio o nivel cognitivo. (Figura2)

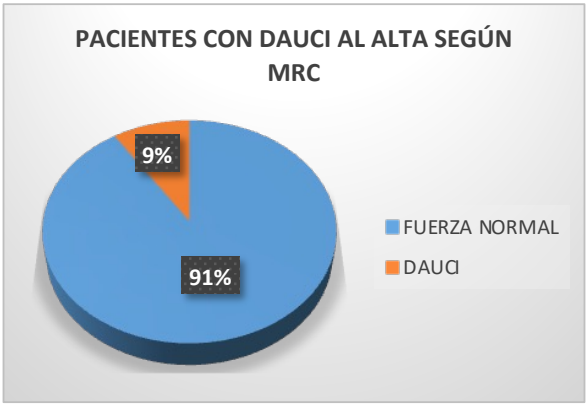


Figura 2. Pacientes con DAUCI al alta según valoración de MRC. En azul, el porcentaje de pacientes con MRC >48 al alta, en naranja pacientes con MRC <48, al alta de UCI

Sin embargo, se evidencia que, de estos 32 pacientes, 3 tuvieron más de 5 días de hospitalización y tuvieron apoyo de ventilación mecánica, 2 de ellos tuvieron un puntaje mayor al punto de corte para definir DAUCI, tanto en MRC como en dinamometría.

Evaluando la media de MRC al ingreso a UCI y la media de MRC al alta en pacientes que se pudo valorar el MRC en el día uno se encontró un incremento del 12,54%. (Figura 3)

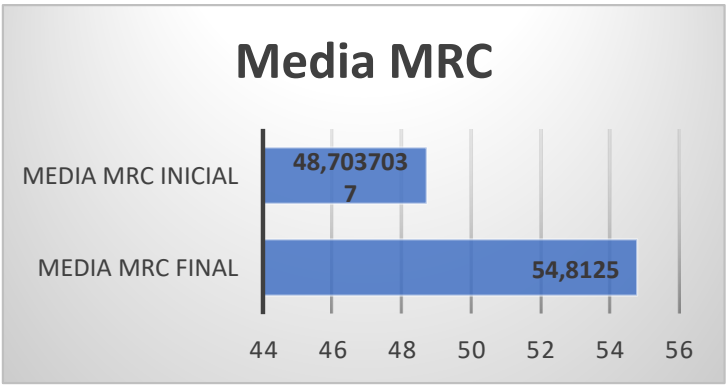


Figura 3. Media de MRC al ingreso y egreso de UCI.

Si comparamos la dinamometría según el sexo, el incremento del valor obtenido en el día uno, en relación con la evaluación al alta, se demostró que la población femenina obtuvo un porcentaje de incremento de 40%, en contraste con el grupo masculino que solo incrementó 27%. (Figura 4)

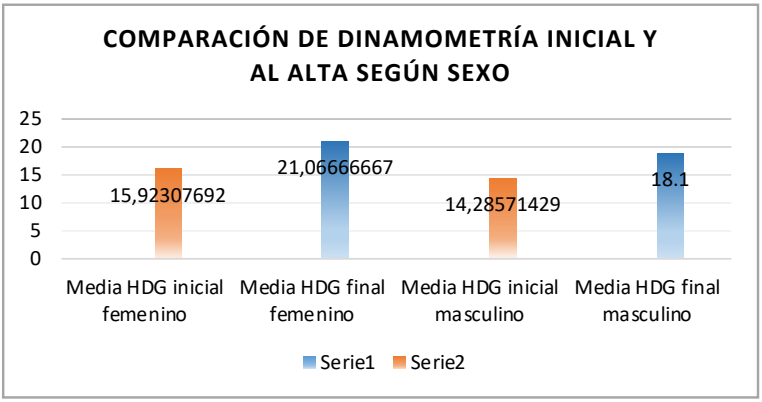


Figura 4. Comparación de evaluación de fuerza con dinamómetro, al ingreso y egreso de UCI, según el sexo.

Varios factores fueron limitantes tanto en el abordaje como la medición de la fuerza, ya sean estos, delirio, sedación, nivel cognitivo entre otros, sin embargo, hemos obtenido resultados favorables. Por lo cual, seguiremos incrementando la cantidad de pacientes estudiados para conseguir conclusiones más robustas.

Dado que, la fisioterapia ha sido un factor clave en la recuperación de nuestros pacientes, mejorando la fuerza global y la independencia del paciente; se ha establecido, un programa que propone, movilidad temprana en tanto sea posible, en el caso de pacientes ventilados, va encaminado a facilitar el retiro de la ventilación mecánica de forma precoz.

Se plantean actividades fuera de cama, y fortalecimiento de musculatura, propiocepción y equilibrio, con el objetivo de crear una unidad critica activa que evite la debilidad y la polineuropatía del paciente crítico.

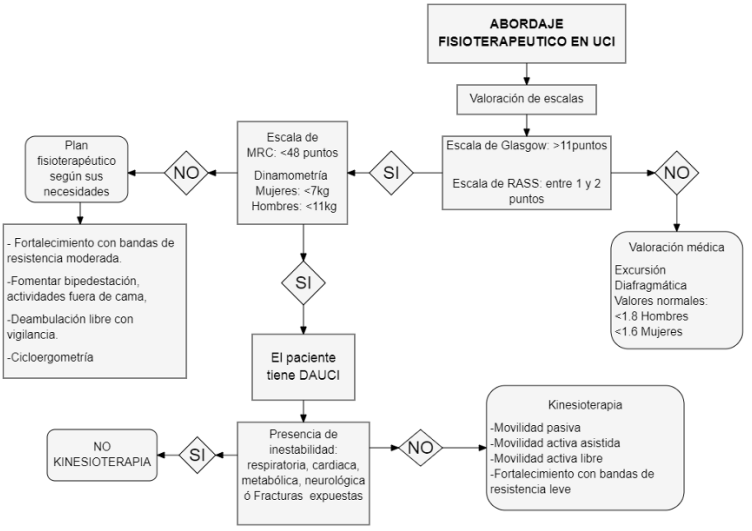
Protocolo

Como servicio, hemos implementado un protocolo de intervención fisioterapéutica en el que incluyen actividades a filo de cama y fuera de cama, bipedestación, sedestación, movilización activa, fortalecimiento muscular, desde el día uno de la internación, si su estado actual lo permite. Se evalúa de forma individualizada a cada paciente y se establece el abordaje según condición.

Se evaluará el estado neurológico del paciente, si el puntaje del Glasgow es inferior a 11 puntos, un paciente que no obedece comandos y que se encuentra sometido a ventilación mecánica invasiva, bajo efectos de sedoanalgesia, la estrategia de evaluación de la fuerza es mediante la

excursión diafragmática y el grosor diafragmático.

En pacientes que obedezcan comandos se ha determinado evaluar la fuerza con MRC y dinamometría manual.
Únicamente se limitará la intervención de fisioterapia en el caso de inestabilidad cardiovascular, inestabilidad neurológica, inestabilidad metabólica, fracturas no resueltas, inestabilidad respiratoria, delirio, pacientes agresivos, y falta de colaboración del paciente.
Para un MRC de 1 y 2 puntos en cualquier movimiento evaluado extremidad superior o inferior, se realizará movilidad pasiva, isométricos, respetando todos los rangos articulares y estimulando la activación muscular, tanto en supino y semifowler. Se evaluará la posibilidad de incrementar sedestación pasiva con apoyo de otro operador a filo de cama, dando soporte en columna.
Un MRC de 3 puntos nos permite realizar movilidad activa libre y mínima resistencia con ligas, se podrá iniciar cicloergómetro sin resistencia para fomentar actividad libre. Se insistirá en sedestación a filo de cama, en sillón y bipedestación asistida.
Para pacientes con un MRC de 4 puntos en sus extremidades, se plantea fortalecimiento con bandas de resistencia elástica de resistencia media. Fomentar bipedestación, actividades fuera de cama, deambulación libre con vigilancia. Cicloergometría con resistencia. Pese a tener 60 puntos de MRC se recomienda realizar actividades que mantengan al paciente activo.



Flujograma 1: Abordaje Fisioterapéutico en la Unidad de Cuidados Intensivos en pacientes con debilidad adquirida en UCI

Conclusiones

A pesar de que, por la paradoja de la obesidad, los pacientes obesos cursan con menor desgaste muscular y debilidad en comparación con sus pares delgados, en unidades críticas; se recomienda realizar movilidad temprana del paciente obeso, para evitar polineuropatía.

Se recomienda, crear protocolos que incluyan evaluaciones eficientes, y abordajes fisioterapéuticos enfocados en la condición actual y las necesidades reales del paciente, para poder mejorar su fuerza en relación al estado actual y en muchos casos, incluso en relación al estado basal con el que el paciente ingresa a la unidad de cuidados críticos, como hemos podido comprobar en nuestro estudio piloto.

Infografía 1. Protocolo de acción en la UCI, a cargo del personal de Fisioterapia

Bibliografia

1. *Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis [Internet]. Vol. 15, Nature Reviews Endocrinology. Nature Publishing Group; 2019 [cited 2022 Jun 29]. p. 288–98. Available from: https://www.nature.com/articles/s41574-019-0176-8*
2. *Vecchié A, Dallegri F, Carbone F, Bonaventura A, Liberale L, Portincasa P, et al. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. Eur J Intern Med [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Jun 29];48:6–17. Available from: http://www.ejinme.com/article/S0953620517304284/fulltext*
3. *Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Jun 29];141(4):1169–79. Available from: http://www.jacionline.org/article/S0091674918302823/fulltext*
4. *Purdy JC, Shatzel JJ. The hematologic consequences of obesity. Eur J Haematol [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Jun 29];106(3):306–19. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ejh.13560*
5. *Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. J Am Assoc Nurse Pract [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Jun 29];29:S3–14. Available from: https://journals.lww.com/jaanp/Fulltext/2017/09001/Obesity__Risk_factors,_complications,_and.2.aspx*
6. *Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. J Am Coll Cardiol. 2018 Jan 2;71(1):69–84.*
7. *González-Muniesa P, Mártinez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. Nat Rev Dis Prim 2017 31 [Internet]. 2017 Jun 15 [cited 2022 Jun 29];3(1):1–18. Available from: https://www.nature.com/articles/nrdp201734*
8. *Lad H, Saumur TM, Herridge MS, dos Santos CC, Mathur S, Batt J, et al. Intensive Care Unit-Acquired Weakness: Not Just Another Muscle Atrophying Condition. Int J Mol Sci [Internet]. 2020 Oct 22;21(21):7840. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/21/21/7840*
9. *Vankrunkelsven W, Derde S, Gunst J, Vander Perre S, Declerck E, Pauwels L, et al. Obesity attenuates inflammation, protein catabolism, dyslipidaemia, and muscle weakness during sepsis, independent of leptin. J Cachexia Sarcopenia Muscle [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Jun 29];13(1):418–33. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcsm.12904*
10. *Barazzoni R, Bischoff SC, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D, et al. Sarcopenic obesity: Time to meet the challenge. Clin Nutr [Internet]. 2018 Dec;37(6):1787–93. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561418301699*
11. *Schreiber A, Bertoni M, Goligher EC. Avoiding Respiratory and*

Peripheral Muscle Injury During Mechanical Ventilation. Crit Care Clin [Internet]. 2018 Jul;34(3):357–81. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749070418306821

12. *Anekwe DE, Biswas S, Bussières A, Spahija J. Early rehabilitation reduces the likelihood of developing intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis. Physiotherapy [Internet]. 2020 Jun;107:1–10. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031940619301282*
13. *Martínez Camacho MÁ, Jones Baro RA, Gómez González A, Pérez Nieto OR, Guerrero Gutiérrez MA, Zamarrón López EI, et al. Movilización temprana en la Unidad de Cuidados Intensivos. Med Crítica [Internet]. 2021;35(2):89–95. Available from: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=99529*
14. *Hashem MD, Parker AM, Needham DM. Early Mobilization and Rehabilitation of Patients Who Are Critically Ill. Chest [Internet]. 2016 Sep;150(3):722–31. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369216416417*
15. *Khanal P, Williams AG, He L, Stebbings GK, Onambele-Pearson GL, Thomis M, et al. Sarcopenia, Obesity, and Sarcopenic Obesity: Relationship with Skeletal Muscle Phenotypes and Single Nucleotide Polymorphisms. J Clin Med [Internet]. 2021 Oct 25;10(21):4933. Available from: https://www.mdpi.com/2077-0383/10/21/4933*
16. *Hashem MD, Nelliot A, Needham DM. Early Mobilization and Rehabilitation in the ICU: Moving Back to the Future. Respir Care [Internet]. 2016 Jul 1;61(7):971–9. Available from: http://rc.rcjournal.com/cgi/doi/10.4187/respcare.04741*
17. *Cottereau G, Messika J, Megarbane B, Guérin L, da Silva D, Bornstain C, et al. Handgrip strength to predict extubation outcome: a prospective multicenter trial. Ann Intensive Care [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jun 29];11(1):1–9. Available from: https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-021-00932-3*
18. *Ballve LPD, Dargains N, Inchaustegui JGU, Bratos A, Percaz M de los M, Ardariz CB, et al. Weakness acquired in the intensive care unit. Incidence, risk factors and their association with inspiratory weakness. Observational cohort study. Rev Bras Ter Intensiva [Internet]. 2017;29(4). Available from: http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-507X.20170063*
19. *Cristina De Campos E, Sobral Peixoto-Souza F, Viviane I, Alves C, Basso-Vanelli R, Barbalho-Moulim M, et al. Improvement in lung function and functional capacity in morbidly obese women subjected to bariatric surgery.*
20. *de Campos EC, Peixoto-Souza FS, Alves VC, Basso-Vanelli R, Barbalho-Moulim M, Laurino-Neto RM, et al. Improvement in lung*

g function and functional capacity in morbidly obese women subjected to bariatric surgery. Clinics [Internet]. 2018 [cited 2022 Jun 29];73. Available from: /pmc/articles/PMC5833013/

21. *Dot I, Pérez-Teran P, Samper M-A, Masclans J-R. Disfunción diafragmática: una realidad en el paciente ventilado mecánicamente. Arch Bronconeumol [Internet]. 2017;53(3):150–6. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.07.008*
22. *Pérez-Calatayud ÁA, Carrillo-Esper R, Arch-Tirado E. Propuesta de evaluación cuantitativa en el protocolo ultrasonográfico para retiro de la ventilación mecánica invasiva (GMEMI score). Gac Med Mex. 2016 May 1;152(3):304–12.*
23. *Arias-Fernández P, Romero-Martin M, Gómez-Salgado J, Fernández-García D. Rehabilitation and early mobilization in the critical patient: systematic review. J Phys Ther Sci [Internet]. 2018;30(9):1193–201. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpts/30/9/30_jpts-2018-155/_article*
24. *Alaparthi GK, Gatty A, Samuel SR, Amaravadi SK. Effectiveness, Safety, and Barriers to Early Mobilization in the Intensive Care Unit. Plackett T, editor. Crit Care Res Pract [Internet]. 2020 Nov 26;2020:1–14. Available from: https://www.hindawi.com/journals/ccrp/2020/7840743/*
25. *Fuest K, Schaller SJ. Recent evidence on early mobilization in critical-Ill patients. Curr Opin Anaesthesiol [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Jun 29];31(2):144–50. Available from: https://journals.lww.com/coanesthesiology/Fulltext/2018/04000/Recent_evidence_on_early_mobilization_in.5.aspx*
26. *Dubb R, Nydahl P, Hermes C, Schwabbauer N, Toonstra A, Parker AM, et al. Barriers and strategies for early mobilization of patients in intensive care units. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Jun 29];13(5):724–30. Available from: www.atsjournals.org*
27. *Gosselink R, Bott J, Johnson M, Dean E, Nava S, Norrenberg M, et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. Intensive Care Med [Internet]. 2008 Jul 19;34(7):1188–99. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00134-008-1026-7*
28. *Dirkes SM, Kozlowski C. Early Mobility in the Intensive Care Unit: Evidence, Barriers, and Future Directions. Crit Care Nurse [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Jun 29];39(3):33–42. Available from: https://aacnjournals.org/ccnonline/article/39/3/33/22057/Early-Mobility-in-the-Intensive-Care-Unit-Evidence*
29. *Oppert JM, Bellicha A, van Baak MA, Battista F, Beaulieu K, Blundell JE, et al. Exercise training in the management of overweight and obesity in adults: Synthesis of the evidence and recommendations from the European Association for the Study of Obesity Physical Activity*

Working Group. Obes Rev [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Jun 29];22(S4):e13273. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/obr.13273

30. *Sur M, Cobo C, Guadalupe Fabián M, Moreno M. Artículo de revisión El papel del ejercicio en el tratamiento de la obesidad.*
31. *Meza-Ontiveros JR, Pedroza-Morán YG, Villanueva-Acosta CM, Zamudio-Sánchez ML, Arreola-Guerra JM, Domínguez-Reyes CA. El fisioterapeuta en la Unidad de Terapia Intensiva: Impacto de su intervención en la fuerza muscular del paciente críticamente enfermo. Lux Médica. 2018 Aug 27;13(39):11–8.*
32. *Ades PA, Savage PD. The treatment of obesity in cardiac rehabilitation: A review and practical recommendations. J Cardiopulm Rehabil Prev [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Jun 29];41(5):295–301. Available from: https://journals.lww.com/jcrjournal/Fulltext/2021/09000/The_Treatment_of_Obesity_in_Cardiac.1.aspx*

ÍNDICE DE AUTORES

Rubén Mauricio Navarrete Árauz
Universidad Central de Venezuela en Hospital Universitario de Caracas 2013-2014 Especialista en Medicina Crítica 2013-2014.
Escuela Latinoamericana de Medicina / Instituto de Altos Estudios Dr. Arnoldo Gabaldon 2010-2012/ Especialista de 1er grado en Medicina General Integral 2010-2012
Escuela Latinoamericana de Medicina 2003-2009
Doctor en Medicina/ Universidad Experimental Rómulo Gallegos UNERG
Revalida Médico Cirujano 2010
Médico Tratante Medicina Critica Hospital Carlos Andrade Marín.

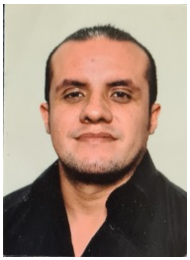
Wendy Milagros Tercero Martínez
Doctora En Medicina Escuela Latinoamericana De Medicina
Especialista En Medicina General Integral Escuela Latinoamericana De Medicina
Médico Tratante Medicina Crítica Hospital Pablo Arturo Suárez
Médico Tratante Medicina Crítica Clínica D.A.M.E

Santiago Xavier Aguayo Moscoso
Medicina Crítica y Terapia Intensiva por la Universidad San Francisco
Doctor en Medicina y Cirugía por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.
Médico Tratante de Apoyo - Unidad de Cuidados Intensivos Nueva Clínica Internacional
Médico Tratante del Servicio de Cuidados Intensivos Hospital Pablo Arturo Suárez

Lourdes Bersabe Quinatoa Ascanta
Enfermera por la Universidad Central del Ecuador
Especialista en Enfermería para el Cuidado del Paciente en Estado Critico por la Universidad Mariana (Colombia)
Enfermera en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General Pablo Arturo Suárez de Quito

Jorge Luis Vélez Páez MD. Esp. MSc. PhD
Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador
Especialista en Medicina Crítica por la Universidad San Francisco Quito. Quito, Ecuador
Magíster en Investigación Clínica y Epidemiológica por la Universidad de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador
Maestro en Inmunología Básica y Clínica por la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú
Doctorado (PhD) en Medicina por la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú
Docente y Tutor del Postgrado Medicina Crítica por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Fernando Enrique Rueda Barragán MD
Médico Cirujano Universidad Regional Autónoma de los Andes, UNIANDES, Ambato - Ecuador
Especialista en Medicina Crítica (egresado) por la Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador
Jefe de Residentes Medicina Crítica en la Unidad de Terapia Intensiva Hospital Alianza del Ecuador



Pablo Andrés Vélez Páez MD. Esp.
Médico por la Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador
Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador
Maestro en Inmunología Básico y Clínica (Cursando) Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú
Médico Tratante Unidad de Terapia Intensiva - Hospital General Ibarra IESS
Docente Cátedra de Inmunología Clínica Facultad de Ciencias Médicas Universidad Central del Ecuador

Fernanda Elizabeth López Yépez MD. Esp.
Médico por la Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador
Especialista en Pediatría por la Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador
Médico Tratante Unidad de Neonatología - Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora. Quito

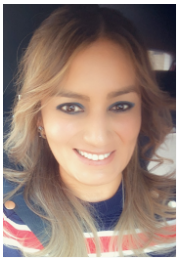
Mario Patricio Montalvo Villagomez MD. Esp. MSc.
Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Central del Ecuador. Quito – Ecuador
Especialista en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos por la Universidad Central del Ecuador. Quito - Ecuador
Máster Profesional en Epidemiología y Salud Colectiva por la Universidad Andina Simón Bolívar. Quito - Ecuador
Máster en Inmunología Básica y Clínica (en curso) por la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima – Perú
Médico Intensivista Hospital Pablo Arturo Suárez. Cuidado del Paciente Crítico
Médico Intensivista Nueva Clínica Internacional. Cuidado del Paciente Crítico
Profesor en la Universidad Central del Ecuador

ING. Yanira Alejandra Montalvo Lalaleo. MSc.
Ingeniera en Biotecnología de los Recursos Naturales por la Universidad Politécnica Salesiana.Quito – Ecuador
Magíster en Biomedicina por la Universidad Internacional SEK. Quito - Ecuador
Analista Molecular en el Laboratorio Clínico Inmunolab

Cristian Andre Montalvo Lalaleo
Ingeniero en Biotecnología de los Recursos Naturales por la Universidad Politécnica Salesiana. Quito-Ecuador
Tecnólogo Superior en Laboratorio Clínico por la Universidad Metropolitana. Quito-Ecuador (en curso)
Analista Molecular en el Laboratorio Clínico e Inmunológico "Inmunolab"
Analista Molecular en el Laboratorio Veterinario de Diagnóstico Molecular "VETNAAT"

Daniel Alfonso Torres Carpio MD. Esp. MSc. (c).
Médico por la Universidad Técnica Particular de Loja.
Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.
Máster en Investigación en Ciencias de la Salud (en curso) en la Universidad Internacional del Ecuador.
Médico Especialista en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General Docente de Calderón
Docente de Pregrado en la Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Tutor del Postgrado en Medicina Crítica y Terapia Intensiva por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (Base HGDC)

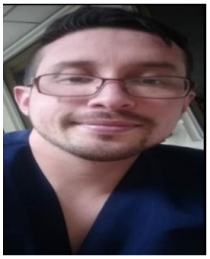
Alfredo Javier Aguirre Enríquez
Médico por la Universidad Central del Ecuador.
Máster Título Propio Razonamiento y Práctica Clínica por la Universidad de Alcalá
Residencia en Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Pontificia Universidad Católica del Ecuador.
Curso de Alta Especialidad en Terapia Intensiva Neurológica 2022. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez - Universidad Nacional Autónoma de México.



Glenda de Fátima Jiménez
Médico en la Universidad Técnica Particular de Loja, Loja-Ecuador
Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva, en la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito-Ecuador
Magíster en Gerencia de Salud para el Desarrollo Local, en la Universidad Técnica Particular de Loja, Loja-Ecuador
Magíster en Epidemiología y Salud Colectiva en la Universidad Andina Simón Bolívar, Quito, Ecuador. (cursando desde Octubre del 2021)
Médico Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva
Magíster en Gerencia de Salud para el Desarrollo Local
Magíster en Epidemiología y Salud Colectiva (cursando)

José Carlo Murillo Sanclemente MD
Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Técnica de Manabí. Portoviejo, Ecuador
Residente de Terapia Intensiva por la Unidad de Terapia - Hospital Solca Portoviejo

Christian Alberto Castro Bustamante
Médico por la Universidad Estatal de Cuenca. Cuenca, Ecuador
Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva por la Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador



Carlos Gustavo Velarde Montero
Doctor en Medicina General Universidad Central del Ecuador
Especialista en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Médico Intensivista En El Hospital De Especialidades Eugenio Espejo. Cuidado Del Paciente Critico
Médico Intensivista En El Novaclínica Santa Cecilia. Cuidado Del Paciente Crítico

Ana Gabriela Godoy Ríos
Médico General Titulado En La Universidad Nacional De Loja
Cursando Posgrado De Terapia Intensiva

María Fernanda Godoy Ríos
Doctor en Medicina General por la Universidad Nacional de Loja
Interna Rotativo En Hospital General Isidro Ayora Loja. Cuidado Del Paciente General

Jhonny Manuel Carranza Jara MD. Esp.
Médico Cirujano por la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí. Manta, Ecuador
Especialista Medicina Interna Por la Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador
Magíster en Infección del Virus de Inmunodeficiencia Humana por la Universidad Rey Juan Carlos. Madrid, España
Especialista en Hematología y Hemoterapia por la Universidad de Sao Paulo, Brasil
Subespecialista en Trasplante de Médula Ósea y Terapia Celular

Universidad de Sao Paulo. Sao Paulo, Brasil
Médico Hematólogo y Hemoterapeuta
Servicio de Hematología Hospital Pablo Arturo Suarez- Quito
Docente Titular Agregado de Fisiología y Farmacología, Facultad De Ciencias Médicas – Universidad Internacional Del Ecuador
Médico Hematólogo y Hemoterapeuta, Servicio de Hematología Hospital Vozandes- Quito

Pedro René Torres Cabezas
Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Central del Ecuador
Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva por la Universidad Central del Ecuador
Director Técnico de Medicina Crítica Hospital General Ibarra

Edison Manuel Jibaja Vega
Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Central. Quito
Especialista de Hecho en Cuidados Intensivos. Otorgado por el Colegio Médico de Pichincha, Ecuador y MSP del Ecuador
Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva Otorgado por la Escuela de Medicina de la Universidad Central de Quito, Ecuador.
Médico Tratante, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Eugenio Espejo
Jefe de Servicio de la Unidad Cuidados Intensivos del Hospital Eugenio Espejo de Quito

Ana Maria Diaz Medina
Médico Por La Universidad Central Del Ecuador
Postgrado En Medicina Crítica Y Terapia Intensiva Por La Universidad Central Del Ecuador
Médico Intensivista Médico Especialista En Medicina Crítica Y Terapia Intensiva Hospital Eugenio Espejo.

Dr. Milton Tobar Galindo
Doctor en Medicina General y Cirugía UCE, Fac. de Ciencias Médicas, Escuela de Medicina.
Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva UCE, Fac de Ciencias Médicas, Instituto Superior de Postgrado.
Hospital Eugenio Espejo UTI. Médico Tratante.
Hospital Vozandes Quito UTI. Médico Tratante.
Air Med Ambulancia Aérea. Médico Intensivista.
UCE – ISP Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Tutor y Profesor de Cátedra Médicos Postgradistas R1.
PUCE - Postgrado Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Tutor Prácticas en UCI Hospital Espejo.
PUCE - Postgrado Emergencias y Desastres, Tutor Prácticas en UCI Hospital Espejo.

Dr. Jorge Washington Vélez Esp Medicina Intensiva,MSC,PhD
Médico General Universidad Central del Ecuador
Especialista en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos por la Universidad Internacional del Ecuador.
Diplomado en Educación Superior en Salud. Universidad Central del Ecuador.
Magíster en Investigación Clínica y Epidemiológica Universidad San Francisco de Quito, Estatal de Guayaquil.
PhD. Doctorado en Investigación en Ciencias de la Medicina Universidad de Sao Paulo Brasil.
Médico Especialista en Cuidados Intensivos y Medicina Crítica: Hospital de Especialidades Eugenio Espejo
Director Médico Clínica Sta Marianita de Jesús

Fernando Esteban Jara González MD. Esp. MSc.
Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Nacional de Loja
Especialista en Medicina Crítica por la Universidad Central del Ecuador
Magíster en Docencia con Meción en Entornod Digitales por la Universidad Indoamérica
Máster en Ultrasonido para Emergencias y Cuidados Intensivos Universidad Cardenal Herrera
Máster en Diabetes por la Universidad Cardenal Herrera. Valencia, España
Médico Especialista Unidad de Terapia Intensiva Hospital Pablo Arturo Suárez de Quito
Médico Especialista Unidad de Terapia Intensiva Hospital de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer SOLCA

Leticia Maribel Chalaco Armijos MD. Esp.
Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Nacional de Loja. Loja - Ecuador
Especialista en Medicina Crítica por la Universidad Central del Ecuador. Quito - Ecuador

Ornella Pierucci MD. Esp.
Médica por la Universidad de Buenos Aires. Argentina
Especialista en Terapia Intensiva y Cuidados Críticos Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Argentina

Kenia Sharon Luzuriaga Jiraldo
Licenciada en Terapia Física por la Universidad Central del Ecuador

Julio César Santamaría Zambrano
Lcdo. En Terapia Física por la Universidad Central del Ecuador (UCE)
Maestrante en Terapia Cardiorrespiratoria por la Universidad Central del Ecuador (UCE)
Unidad de Cuidados Intensivos - Fisioterapia Cardiorrespiratoria Hospital Pablo Arturo Suarez

Leandro René De la Cruz Palma. Fisioterapeuta
Licenciatura en Fisioterapia por la Universidad Central del Ecuador.
Diplomado en Fisioterapia Respiratoria en Cuidados Intensivos

Dayana Stephanie Lomas Betancourt
Licenciada en Terapia Física
Tecnólogo Médico en Rehabilitación Física y Respiratoria Hospital Pablo Arturo Suárez

Luis Fernando Marcillo Burgos
Licenciado En Terapia Física Médica Por La Universidad Tecnica Del Norte

Johanna Fernanda Monge Ponce
Licenciada En Terapia Física Por La Universidad Central Del Ecuador
Maestría En Kinesioterapia Cardiorespiratoria Por La Universidad Del Gran Rosario- Argentina

La obesidad es una enfermedad crónica no transmisible con alcances pandémicos, que genera incremento de los ingresos hospitalarios y se asocia mayor morbilidad y mortalidad. El biotipo humano normosómico ha cambiado debido al estilo de vida y malos hábitos alimenticios que son parte del vivir actual. Es por ello que hemos emprendido el reto de escribir un libro sobre ésta condición específica en estados de enfermedad crítica, con el fin de aportar en cuanto al manejo y perspectivas de ésta población.

CUEVAS EDITORES

ISBN: 978-9942-627-00-1

9 789942 627001

CÁMARA ECUATORIANA DEL LIBRO

LATITUD GPCI
Grupo de Producción Científica e Investigación

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1951
QUITO

UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA
CENTRO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
HPAS