

La inflamación crónica,

enemigo silencioso en la obesidad

Federico Rincón Acosta

Estudiante de Medicina,
federico.rincon@udea.edu.co

Paula Andrea Salazar Ospina

Estudiante de Medicina,
andrea.salazar1@udea.edu.co

David Ernesto Bautista Erazo

Químico farmacéutico, M. Sc.,
ernesto.bautista@udea.edu.co

Érika Caro Gómez

Bacterióloga, Ph. D.,
erika.caro@udea.edu.co

José Robinson Ramírez Pineda

Bacteriólogo, PhD,
jrobinson.ramirez@udea.edu.co

El cuerpo humano batalla todo el tiempo para conseguir el equilibrio. Exploramos la relación entre la inflamación crónica y el síndrome cardiometabólico, resaltando cómo nuevas terapias experimentales, desde las intervenciones dietarias hasta la inmunomodulación, están transformando el enfoque del tratamiento de las enfermedades crónicas.



Imaginemos dos brigadas que velan por la seguridad de nuestro cuerpo: una defensora, que combate amenazas externas como las infecciones, y otra reparadora, que mantiene la integridad y la funcionalidad del cuerpo mediante una función llamada homeostática, cuya labor es preservar un estado saludable incluso en ausencia de agresiones. Ambas facetas del sistema inmunitario, tanto la defensiva como la reparadora y homeostática, son necesarias para mantener nuestros cuerpos íntegros y funcionales.

El delicado equilibrio de una inflamación óptima

¿Cómo el sistema inmunitario logra mantener este equilibrio? Cuando se detecta una amenaza, este sistema lanza un ataque para neutralizarla; este fenómeno es lo que se conoce como inflamación. Los procesos inflamatorios deben estar muy bien regulados, puesto que, si son muy débiles, el cuerpo se vuelve propenso a desarrollar infecciones o incluso cáncer, mientras que, si el ataque es excesivo, puede traer daños colaterales excesivos, como en el caso de las enfermedades alérgicas, autoinmunes o degenerativas. Por tanto, el sistema inmunitario debe equilibrar la acción de las dos «brigadas», manteniendo un grado de inflamación óptimo en cada escenario. En la jerga científica, estas brigadas de defensa y homeostática se conocen, respectivamente, como mediadores efectores/proinflamatorios y mediadores reguladores/antinflamatorios.

Típicamente, el ciclo inflamación/resolución ocurre durante días/semanas después de, por ejemplo, una quemadura leve. Este tipo de inflamación, denominada aguda, se caracteriza por ser repentina e intensa (causa dolor, hinchazón, enrojecimiento, fiebre, etc.), pero susceptible de ser controlada por los mediadores reguladores/antinflamatorios. Por más molesta que parezca, la inflamación aguda es una respuesta natural y necesaria del organismo ante una infección o una lesión. No obstante, existen circunstancias en las que es posible que la inflamación no se controle oportunamente, con lo cual se mantiene en el tiempo e impide que se restauren apropiadamente el tejido afectado y su función. Este proceso se denomina inflamación crónica, y suele ser de magnitud baja y, por ende, poco sintomática. La adopción de estilos de vida poco saludables, el envejecimiento, el estrés crónico y el mal sueño contribuyen a la inflamación crónica en los humanos, la cual es usualmente silenciosa, aunque con el tiempo puede terminar afectando nuestra salud.

Obesidad, inflamación y síndrome metabólico

Mientras un evento de inflamación aguda, detonado por una infección o una lesión, tiene un carácter típicamente transitorio, la inflamación crónica se mantiene en el tiempo debido a la persistencia de uno o varios desencadenantes. Un ejemplo notable de este tipo de inflamación, y de gran vigencia actual, lo constituye la epidemia de obesidad producida por factores relacionados con el estilo de vida, como una dieta inadecuada (abundante en grasas saturadas, carbohidratos simples y sal), la falta de actividad física y el estrés prolongado. A pesar de que la inflamación ocasionada por la obesidad no causa ningún síntoma visible, contribuye en gran medida al desarrollo posterior de enfermedades crónicas tan serias como las del corazón, la diabetes y ciertos tipos de cáncer.

La obesidad se caracteriza por la desorganización de la estructura del tejido adiposo y por provocar la muerte de los adipocitos, fenómeno que supera la capacidad de las brigadas restauradoras del sistema inmunitario para limpiar estos desechos celulares y recomponer su funcionamiento. El sistema inmunitario interpreta la acumulación de estas células muertas como señales de peligro (patrones moleculares asociados a daño o DAMP, en inglés, *damage associated molecular patterns*), las cuales, si no logramos mejorar nuestro estilo de vida y mantener una composición corporal saludable, se hacen persistentes y provocan un círculo vicioso de muerte celular, estrés oxidativo e inflamación. Como si fuera poco, esta inflamación crónica de bajo grado causada por la obesidad también puede conducir al desarrollo de resistencia a la insulina, lo que puede causar una condición relacionada con el síndrome cardiometabólico.

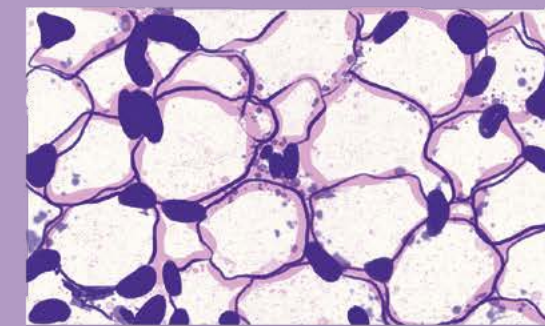
Ante este problema, ejercicio y buena alimentación

Para tratar las enfermedades asociadas a este síndrome, es típico que los médicos recomienden hacer ejercicio y tener una alimentación adecuada. Pero... ¿cómo estas recomendaciones impactan la inflamación crónica?

Por un lado, durante el ejercicio físico, el músculo libera mioquinas, sustancias que actúan en el cuerpo para producir diversos efectos favorables. Las mioquinas pueden actuar sobre las células del sistema inmunitario regulando la respuesta inflamatoria; además, pueden estimular la producción de antioxidantes y otras moléculas protectoras y reparadoras. También pueden actuar directamente sobre el tejido adiposo para aumentar el gasto de la grasa almacenada. Estos efectos combinados pueden mitigar la resistencia a la insulina, promover la captación de glucosa y disminuir la obesidad central, mejorando el estado metabólico e inmunológico general.

Además del ejercicio, la dieta es otro hábito con el potencial de modular el sistema inmunitario. Se recomienda seguir una dieta con cantidades de alimentos adecuadas, sin excesos, y que incluya el consumo de frutas, verduras, frutos secos, aceite de oliva, pescado, granos enteros y productos fermentados, como el yogur. Este patrón de alimentación es muy importante para mantener la salud de las bacterias benéficas del intestino. Estas bacterias tienen muchas funciones, como la de mantener el balance proantinflamatorio y preservar la integridad de la barrera intestinal. Esto, a su vez, permite mantener un equilibrio adecuado y diverso de las poblaciones bacterianas, cuya alteración se considera un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades asociadas al síndrome cardiometabólico.

Por otro lado, resulta interesante que algunos de los fármacos que ya se emplean para el manejo de problemas causados por este síndrome, como las estatinas (para disminuir el colesterol) y la metformina (para el manejo de la hiperglucemia), parecen tener efectos antinflamatorios, lo que da lugar a la idea de que modular la inflamación crónica puede ser un blanco terapéutico para el manejo de estas condiciones.



Inflamación del tejido adiposo: En la obesidad, el aumento del tamaño de los adipocitos (las células del tejido graso) conduce a su muerte, a la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias y a la liberación de DAMP.



Resistencia a la insulina: La insulina es una hormona producida por el páncreas y que sirve de llave para abrir las puertas que permiten el ingreso de la glucosa a los tejidos. La inflamación del tejido adiposo «traba» la cerradura, impidiendo que la glucosa ingrese a los tejidos, y por mucha insulina que se fabrique, los tejidos se «resisten» a su efecto. El resultado es la acumulación de glucosa en la sangre (hiperglucemia), el estrés celular y metabólico, y más inflamación.



Estrés oxidativo: Desequilibrio entre la producción de radicales libres y la capacidad antioxidante del organismo para neutralizarlos. La obesidad lleva al estrés oxidativo, el cual promueve la liberación de DAMP y la inflamación crónica.

SI TENGO SOBREPESO, ESTOY INFLAMADO

Respuesta inflamatoria EXACERBADA



Se presentan en trastornos como:

- Enfermedades autoinmunes
- Alergias
- Inflamación crónica
- Enfermedades neurodegenerativas y asociadas al envejecimiento

Respuesta inflamatoria EQUILIBRADA

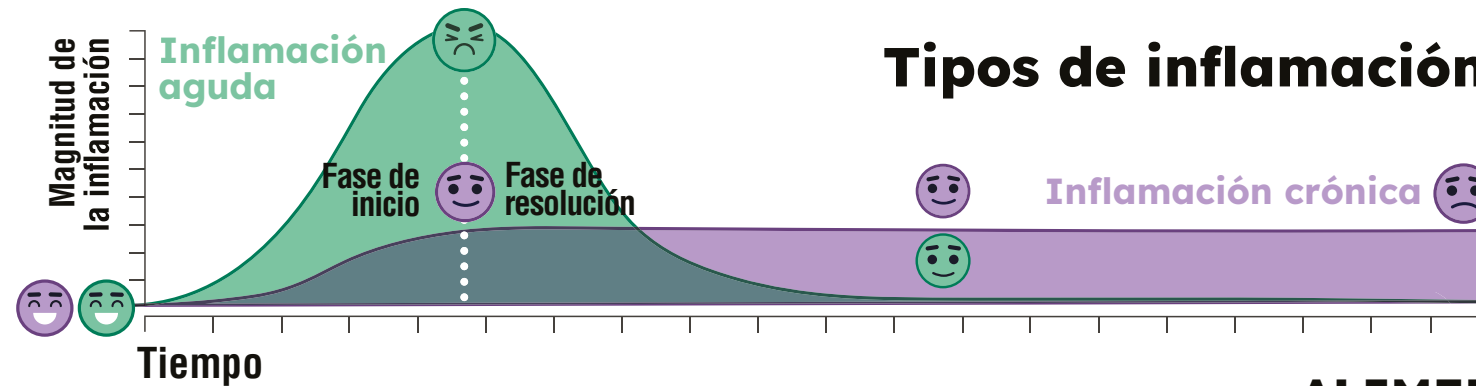


Se caracteriza por un balance de los mediadores pro/antiinflamatorios y por la resolución adecuada de la inflamación. Se relaciona con un mejor estado de salud y mejor capacidad para recuperarse tras una enfermedad.

Respuesta inflamatoria INSUFICIENTE



- Mayor riesgo de infecciones.
- Más susceptibilidad a desarrollar cierto tipo de tumores.

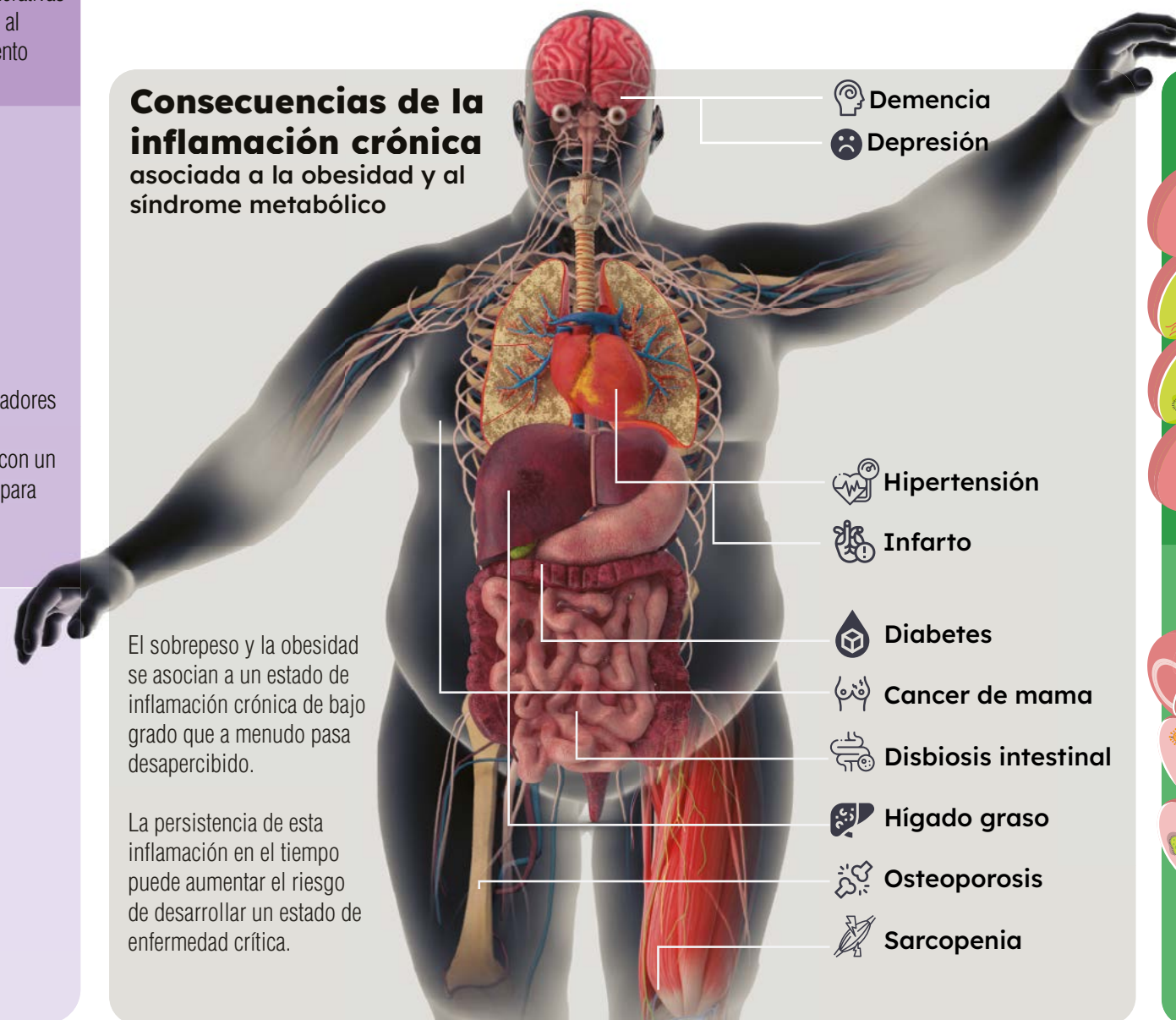


La inflamación es un mecanismo de defensa del cuerpo que, cuando se resuelve de manera oportuna y adecuada, permite retornar al equilibrio funcional propiciando un buen estado de salud.

Uno de los retos actuales y futuros más grandes de la sociedad moderna lo constituye las epidemias de sobrepeso y obesidad; ellas, sin que logremos advertirlo, nos provocan un estado de inflamación de bajo grado no resuelto, cuya persistencia nos hace más vulnerables a enfermedades y muerte temprana.

Lo normal es que después de que ocurra una injuria en el cuerpo (por ejemplo, una quemadura) se propicie la respuesta inflamatoria seguida por su resolución. Cuando tenemos sobrepeso/obesidad hay una inflamación de bajo grado que no se resuelve y que persiste.

Consecuencias de la inflamación crónica asociada a la obesidad y al síndrome metabólico



Demencia

Depresión

Hipertensión

Infarto

Diabetes

Cancer de mama

Disbiosis intestinal

Hígado graso

Osteoporosis

Sarcopenia

El sobrepeso y la obesidad se asocian a un estado de inflamación crónica de bajo grado que a menudo pasa desapercibido.

La persistencia de esta inflamación en el tiempo puede aumentar el riesgo de desarrollar un estado de enfermedad crítica.

ALIMENTACIÓN Y MICROBIOTA INTESTINAL

Microbiota alterada

- Poco diversa
- Produce más sustancias dañinas que benéficas
- Altera la barrera intestinal
- Propicia infecciones
- Propicia sobrepeso/obesidad

Inflamación crónica de bajo grado

Microbiota saludable

- Muy diversa
- Produce más sustancias benéficas que dañinas
- Preserva la barrera intestinal
- Protege de infecciones
- Propicia una composición corporal saludable

Respuesta inflamatoria equilibrada

Intervenciones para el restablecimiento del balance inmunitario



¿Qué estamos haciendo en la UdeA?

El Grupo Inmunomodulación —GIM— de la Universidad de Antioquia ha investigado cómo manejar la inflamación crónica utilizando intervenciones dietarias e inmunoterapias en animales de experimentación. El uso de ratones de experimentación es una práctica común en la investigación biomédica, regulada y supervisada por comités de ética, la cual ha posibilitado avances significativos en la comprensión de diversas enfermedades y en el desarrollo de nuevos tratamientos médicos. En uno de nuestros estudios con ratones alimentados con una dieta rica en grasa se encontró que un suplemento experimental de café verde redujo la adiposidad, la obesidad y la acumulación de grasa en el hígado. De manera interesante, se observó que estos ratones estaban menos inflamados y que el tratamiento contribuyó a preservar la diversidad de bacterias de la microbiota intestinal. Este último aspecto es importante, ya que la dieta occidental promueve la pérdida de la diversidad bacteriana. En conjunto, la intervención nutricional mejoró varios aspectos importantes del síndrome cardiometabólico.

Si la inflamación crónica es un problema, ¿por qué no se trata a las personas que sufren de enfermedades crónicas con fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores? Estos fármacos están diseñados para mitigar la inflamación que es clínicamente evidente (por ejemplo, cuando tenemos dolor, fiebre, malestar, hinchazón, etc.) y, si se usan por mucho tiempo, pueden acarrear efectos adversos (por ejemplo, mayor propensión a las infecciones o a desarrollar úlceras gástricas o cáncer). Por esta razón, una meta de la farmacología moderna es la de desarrollar inmunomoduladores que mitiguen la inflamación patológica sin perjudicar la respuesta de defensa. En el GIM también hemos desarrollado un enfoque inmunoterapéutico experimental, en el que moléculas «pequeñas» (como la curcumina, la vitamina D y la dexametasona) se inyectan por vía subcutánea y en dosis bajas para tratar enfermedades inflamatorias crónicas. En estas investigaciones hemos confirmado que la modulación de la respuesta inflamatoria por medio de la inducción de un potente mediador antiinflamatorio llamado IL-10 ayuda a restablecer el equilibrio proinflamatorio y mitiga la aterosclerosis y la inflamación neurológica autoinmune en modelos animales experimentales. A este respecto, la estrategia que utilizamos resultó ser conveniente y segura, dado que se basa en la administración de bajas dosis que no suprimen la función defensiva del sistema inmunitario, y además

realista, dado que usa moléculas pequeñas ampliamente conocidas, disponibles y sumamente baratas.

En conclusión, la evidencia reciente de numerosos grupos de investigación alrededor del mundo, incluyendo el nuestro, confirma que, más allá de las intervenciones actuales para el síndrome cardiometabólico (por ejemplo, con estatinas y metformina, dirigidas a modificar el metabolismo de lípidos y azúcares), existe una nueva frontera para tratar estas enfermedades con el propósito de moldear la respuesta

inflamatoria. Desde esta perspectiva, la regulación adecuada del sistema inmunitario podría mitigar la inflamación crónica y, por tanto, contribuir a aliviar las enfermedades que se relacionan con esta, independientemente de su origen (metabólico, autoinmune, alérgico, etc.).

Glosario

Aterosclerosis: Reacción inflamatoria a la acumulación de lípidos en la pared de las arterias que da lugar a placas ateromatosas, las cuales pueden romperse y ocasionar hemorragias o la formación de trombos que pueden generar infartos del corazón, accidentes cerebrovasculares o la formación de aneurismas.

Composición corporal saludable: Relación entre la grasa corporal y el músculo. Es preciso tener una relación grasa-músculo adecuada para mantener la homeostasis metabólica e inmunológica del organismo, y en general la salud.

Función homeostática: Capacidad del sistema inmunitario de mantener al organismo en un estado saludable y estable. Le permite reconocer daños y alteraciones en los órganos, y reaccionar de forma adecuada y proporcional con el fin de que se retorne a un equilibrio funcional.

Moléculas «pequeñas»: Compuestos de bajo peso molecular que pueden difundirse rápidamente y llegar a sus sitios de acción en las células para modificar o regular diferentes funciones. Muchos medicamentos son moléculas pequeñas.

Síndrome cardiometabólico: Agrupa diversas alteraciones metabólicas que se consideran factores de riesgo que elevan la posibilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes. Ocurre cuando se presentan tres de las siguientes condiciones: aumento de la obesidad central (exceso de grasa en el abdomen), hiperglucemia, dislipidemia (triglicéridos altos o «colesterol bueno», cHDL bajo) e hipertensión. Estas alteraciones son consecuencia de la resistencia a la insulina.

Agradecimientos

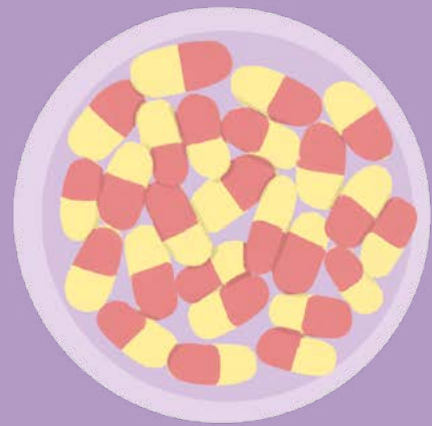
A los miembros actuales y pasados del GIM: Laura Ospina, Julio Jaramillo, Jorge Tabares, Natalia García, Christian Piedrahíta, Diana Tabares.

A los colaboradores: Katalina Muñoz y los integrantes del Centro de Investigación en Nutrición, Salud y Bienestar Vidarium (Medellín, Colombia). Alexis Kalergis y los integrantes del Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia (Santiago de Chile, Chile).

A los financiadores: Centro de Investigación en Nutrición, Salud y Bienestar Vidarium; Fondo de Ciencia, Tecnología e Innovación del Sistema General de Regalías de Colombia —SGR—; Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Colombia; y Universidad de Antioquia.



Metformina: Medicamento que reduce la producción de glucosa en el hígado y que mitiga la resistencia a la insulina, ayudando así a controlar los niveles elevados de glucosa en la sangre.



Estatinas: Grupo de medicamentos usados para reducir los lípidos que el cuerpo produce, disminuyendo así su concentración en la sangre y, de esta manera, la acumulación del «colesterol malo» (cLDL) en las arterias.

Recientemente se ha descrito que las estatinas y la metformina, además de ejercer los efectos mencionados, también pueden reducir la inflamación crónica.