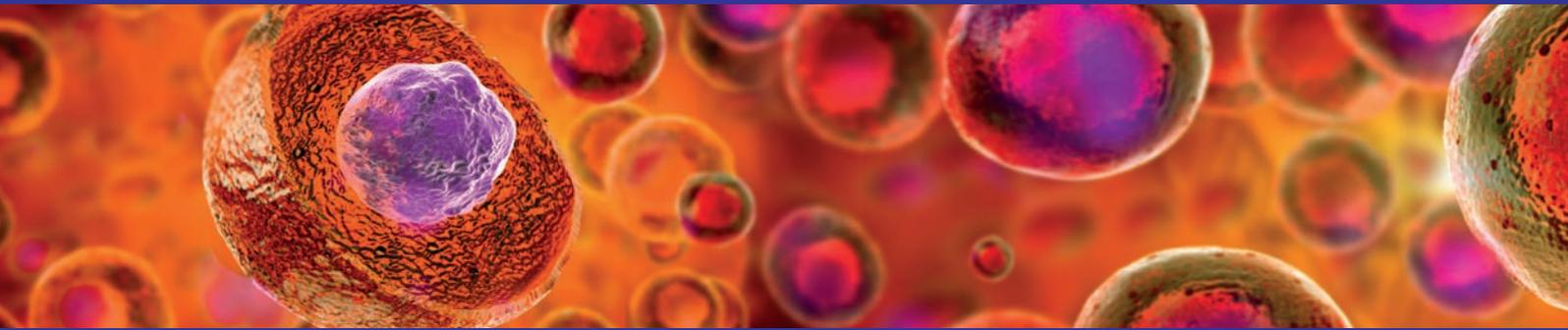


# IMIDs

Revista Mexicana de  
Enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas



Volume 5 • Number 2 • 2025

## Artículos de revisión

Epigenética y epidemiología ambiental:  
una visión a futuro en la medicina 19

*Marcelo A. Storino-Farina, Manlys J. Montoya-Padilla  
y Genesis A. Esteves-Monserrat*

Obesidad e inflamación 32

*Daniel X. Xibillé-Friedmann*



PERMANYER MÉXICO  
www.permanyer.com

# IMÍDS

## Revista Mexicana de Enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas

### EDITOR JEFE / EDITOR IN CHIEF

DR. TOMÁS CORTÉS ESPINOSA  
*Centro de Enfermedad Inflammatoria Intestinal  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE  
Ciudad de México, México*

### COEDITORES / COEDITORS

DRA. REBECA PÉREZ CABEZA DE VACA  
*Especialidad: Ciencias Bioquímicas  
Laboratorio de Oncoinmunología  
División de Investigación Biomédica  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE  
Ciudad de México, México*

DR. JESÚS GERARDO LÓPEZ GÓMEZ  
*Especialidad: Gastroenterología  
Centro de Enfermedad Inflammatoria Intestinal  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE  
Ciudad de México, México*

DRA. DELFINA GUADALUPE VILLANUEVA  
*Especialidad: Dermatología  
Grupo Clínico CATEI SC  
Centro de Atención en Enfermedades Inflammatorias  
Ciudad de México, México*

DR. IGNACIO MARÍN JIMÉNEZ  
*Especialidad: Medicina del Aparato Digestivo  
Unidad EII-CEIMI, Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
Madrid, España*

### COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

DR. JORGE LUIS DE LEÓN RENDÓN  
*Especialidad: Enfermedad Inflammatoria Intestinal  
Especialidad: Coloproctología  
Especialidad: Cirugía General  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”  
Ciudad de México, México*

DRA. NALLELY BUENO HERNÁNDEZ  
*Investigador en Ciencias Médicas de la  
Dirección de Investigación  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”  
Ciudad de México, México*

DRA. YOLANDA CORTÉS AGUILAR  
*Especialidad: Endoscopia Gastrointestinal  
Especialidad: Neurogastro/Motilidad  
Doctorante Inv. Clínica Universidad de Guadalajara  
Instituto Nacional de Nutrición Dr. Salvador Zubirán  
Ciudad de México, México*

DR. ELÍAS ARTEMIO SAN VICENTE PARADA  
*Especialidad: Gastroenterología / Motilidad Digestiva  
Hospital Ángeles Metropolitano  
Ciudad de México, México*

DRA. GABRIELA FONSECA CAMARILLO  
*Especialidad: Ciencias Médicas  
Departamento de Inmunología  
Instituto Nacional de Cardiología - Ignacio Chávez  
Ciudad de México, México*



Los trabajos originales deberán ser enviados en su versión electrónica al siguiente correo electrónico:

[permanyerp@permanyerp.com](mailto:permanyerp@permanyerp.com)



Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



**Permanyerp**  
Mallorca, 310  
08037 Barcelona (Cataluña), España  
[permanyerp@permanyerp.com](mailto:permanyerp@permanyerp.com)



[www.permanyerp.com](http://www.permanyerp.com)

**Permanyerp México**

Temístocles, 315  
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo  
11560 Ciudad de México  
[mexico@permanyerp.com](mailto:mexico@permanyerp.com)

Edición impresa en México

ISSN: 2696-6867  
Ref.: 11040AMEX252

**Reproducciones con fines comerciales**

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

*Revista mexicana de enfermedades inflamatorias inmunomediadas* es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2025 Publicaciones Permanyerp.

# Epigenética y epidemiología ambiental: una visión a futuro en la medicina

## Epigenetics and environmental epidemiology: a future vision in medicine

Marcelo A. Storino-Farina\*, Manlys J. Montoya-Padilla y Genesis A. Esteves-Monserrat

Departamento de Medicina Interna, Hospital General del Este Doctor Domingo Luciani IVSS, Sucre, Estado Bolivariano de Miranda, Caracas, Venezuela

### Resumen

La epigenética, entendida como el estudio de los cambios heredables en la expresión génica sin modificación de la secuencia del DNA, constituye un puente fundamental entre los determinantes ambientales y la susceptibilidad genética a enfermedades crónicas no transmisibles. La evidencia actual demuestra que factores como la dieta, el estilo de vida y la exposición a contaminantes ambientales modulan mecanismos epigenéticos clave —metilación del DNA, modificaciones de histonas y regulación por micro-RNA—, procesos que, a diferencia de las mutaciones genéticas, son potencialmente reversibles. A pesar de los avances tecnológicos y farmacológicos, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad continúan en ascenso, lo que subraya la necesidad de estrategias preventivas más tempranas. Los estudios recientes han documentado que algunos fármacos convencionales, como la metformina y el valsartán, así como compuestos dietéticos entre los que destacan el resveratrol, la curcumina, el butirato y la vitamina D, ejercen efectos epigenéticos beneficiosos que mejoran la función vascular, reducen la inflamación y optimizan el metabolismo. La noción de «memoria epigenética transgeneracional» refuerza la importancia de intervenciones maternas saludables, capaces de transmitir marcas protectoras y reducir el riesgo de enfermedades en la descendencia. La integración de farmacología, nutrición de precisión y cambios conductuales dirigidos a la modulación epigenética abre un panorama prometedor para una medicina interna más preventiva, personalizada y efectiva, capaz de modificar el curso natural de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, con beneficios que podrían trascender generaciones.

**Palabras clave:** Epigenética. Metilación del DNA. Histonas. Micro-RNA.

### Abstract

Epigenetics, defined as the study of heritable changes in gene expression without alteration of the DNA sequence, represents a crucial link between environmental determinants and genetic susceptibility to non-communicable chronic diseases. Current evidence demonstrates that factors such as diet, lifestyle, and environmental exposures modulate key epigenetic mechanisms — DNA methylation, histone modifications, and microRNA regulation — which, unlike genetic mutations, are potentially reversible. Despite technological and pharmacological advances, hypertension, type 2 diabetes mellitus, and obesity continue to rise, highlighting the need for earlier preventive strategies. Recent studies have shown that conventional drugs such as metformin, valsartan, as well as dietary compounds like resveratrol, curcumin, butyrate, and vitamin D, exert beneficial epigenetic effects that enhance vascular function, reduce inflammation, and optimize metabolism. The concept of “transgenerational

#### \*Correspondencia:

Marcelo A. Storino-Farina  
E-mail: storino1974@gmail.com  
2696-6867 / © 2025 Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 15-07-2025

Fecha de aceptación: 13-08-2025

DOI: 10.24875/IMIDS.M25000055

Disponible en internet: 27-10-2025

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2025;99(2):19-31

[www.IMIDSMexico.com](http://www.IMIDSMexico.com)

*epigenetic memory”underscores the importance of healthy maternal interventions capable of transmitting protective marks and lowering disease risk in offspring. The integration of pharmacology, precision nutrition, and lifestyle modifications targeting epigenetic regulation opens a promising path for more preventive, personalized, and effective internal medicine, capable of altering the natural history of metabolic and cardiovascular diseases, with benefits that may extend across generations.*

**Keywords:** Epigenetics. DNA methylation. Histones. microRNA.

## Introducción

El término «epidemiología ambiental» se aplica generalmente al estudio de la distribución de enfermos o casos en las poblaciones, relacionados con la exposición involuntaria, fuera del ámbito ocupacional, a agentes contaminantes del medio ambiente<sup>1</sup>. Las enfermedades producidas por este tipo de exposición son llamadas «enfermedades ambientales», como una forma de diferenciarlas de las enfermedades causadas por factores genéticos. La epigenética es una rama de la biología que se enfoca en estudiar los factores y mecanismos que regulan la expresión de los genes sin que exista una modificación en la secuencia del DNA, que son cambios heredables y potencialmente reversibles. El prefijo *epi-* proviene del latín y significa «por encima», lo que sugiere que la epigenética es la ciencia que se sitúa «por encima» de la genética<sup>1</sup>.

Las modificaciones epigenéticas del genoma regulan muchos procesos celulares, tales como el desarrollo embrionario, la inactivación del cromosoma X, la impronta genómica y la estabilidad de los cromosomas. Estas modificaciones epigenéticas o la pérdida de su control pueden causar enfermedades como el cáncer y contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunitarias. Por lo anterior, se ha propuesto que la identificación de los patrones epigenéticos heredables, tales como la metilación del DNA, los RNA no codificantes y la acetilación de histonas, sería una herramienta útil en el diagnóstico y el pronóstico de las enfermedades causadas por errores epigenéticos<sup>1</sup>.

En el año 2003, la empresa privada Celera Genomics Inc. y el Consorcio de Secuenciación del Genoma Humano obtuvieron la secuencia completa del DNA humano, que fue publicada en la revista *Nature* en octubre de 2004<sup>2</sup>. Se constató que en las bases moleculares de los genes hay mucho más que la propia secuencia, ya que todavía quedaban muchas interrogantes por responder, como por ejemplo: ¿por qué en una célula determinada se expresan unos genes y otros no?, ¿por qué hay fenotipos diferentes en los gemelos univitelinos si ambos tienen la misma información genética?, ¿qué es lo que hace que unos genes se expresen en un momento determinado de la vida y

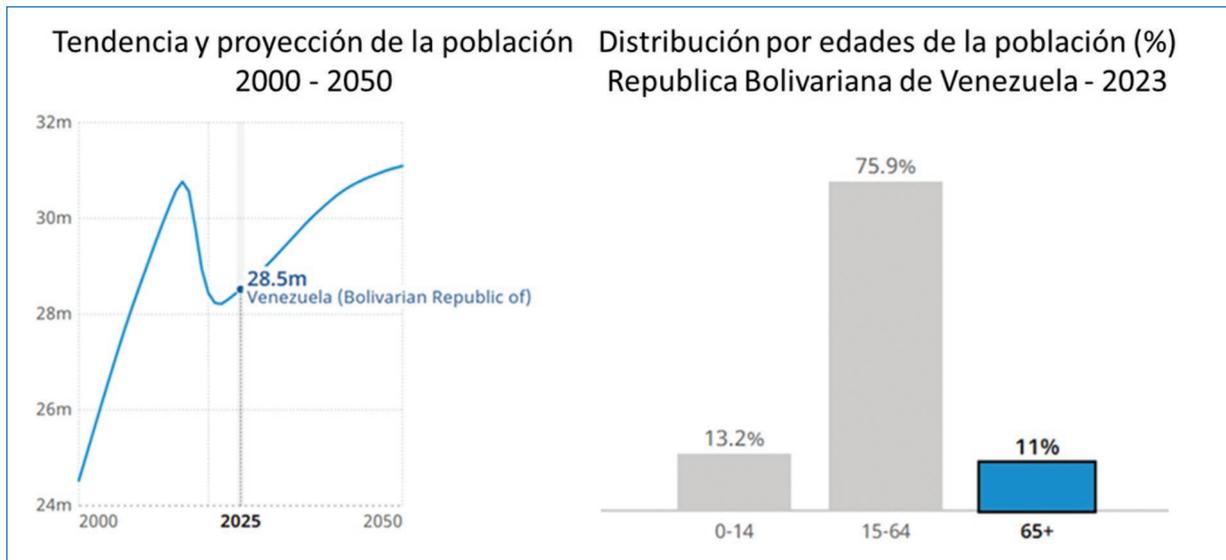
otros no?, ¿qué mecanismos existen para silenciar o activar los genes? y ¿cómo pueden los hábitos de vida modificar la expresión génica y transmitirse a la descendencia con efectos beneficiosos o perjudiciales? Estas interrogantes y muchas otras más han estado siempre presentes y la epigenética busca darles respuesta.

Todo esto nos lleva a reflexionar sobre la relevancia de la epigenética en el futuro terapéutico de la medicina. A pesar de los avances en tecnología y farmacología, cada día aumenta el número de pacientes con hipertensión arterial (HTA), diabetes *mellitus* (DM) y obesidad de aparición temprana, que ya presentan daños avanzados en órganos y sistemas al momento de recibir tratamiento. En estos casos, la terapia médica actúa más como un paliativo que como una solución al trastorno fisiopatológico individual. Surge entonces una pregunta clave: ¿por qué no intervenir antes de que la enfermedad se manifieste?

## Realidad epidemiológica mundial en marcadores de salud

Para nadie es un secreto que a pesar de los significativos avances tecnológicos, la elaboración de numerosas guías clínicas y la disponibilidad de métodos diagnósticos precoces, enfermedades como la HTA y la DM, entre muchas otras, siguen aumentando de manera preocupante en incidencia y prevalencia<sup>3</sup>. Esto plantea una pregunta fundamental: ¿realmente hemos alcanzado verdaderos objetivos en salud con los avances tecnológicos y farmacológicos actuales? Y más aún, ¿podría la epigenética ser la clave para el futuro de la medicina?

Para ello es importante conocer algunos datos epidemiológicos reportados por la Organización Mundial de la Salud<sup>4</sup> (OMS), como por ejemplo que la esperanza de vida y la esperanza de vida saludable al nacer para el año 2000 era de 58.1 años, y en 2021 de 61.9 años, globalmente para ambos sexos, y esto, aunado al aumento poblacional mundial, hace que tengamos una población más adulta cada año expuesta a diferentes factores de riesgo ambientales por más tiempo<sup>4</sup>.



**Figura 1.** Estimación oficial actualizada el 8 de enero de 2024 (modificada de World Health Organization<sup>4</sup>).

Asimismo, la República Bolivariana de Venezuela, según datos de la OMS, en 2025 tendría una población de un poco más de 28 millones de habitantes, pero con proyecciones para el año 2050 que superan los 31 millones, con una distribución por edad para la población mayor de 65 años que en 2023 era el 11% del total. Esto demuestra que, a mayor esperanza de vida, tendemos a poblaciones cada vez más envejecidas<sup>4</sup> (Fig. 1).

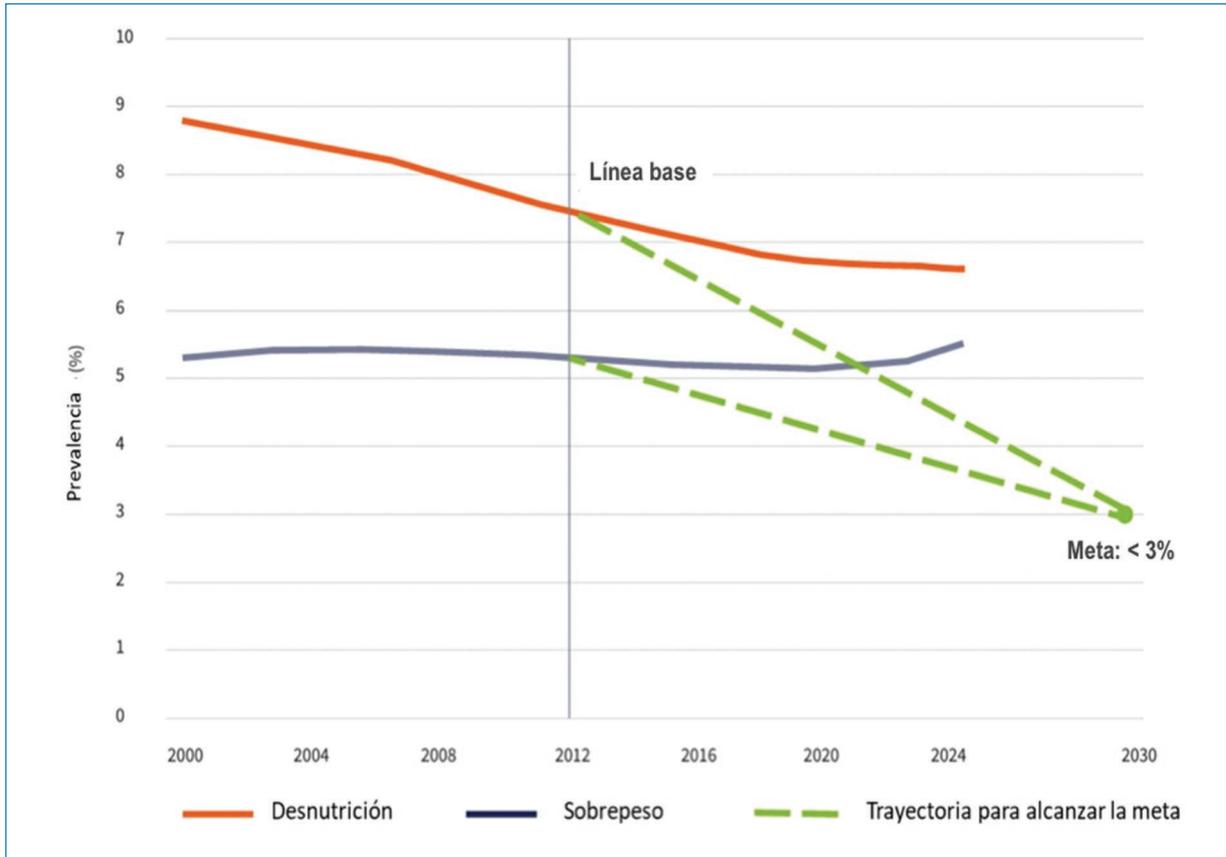
Uno de los aspectos más importantes a resaltar es la prevalencia de HTA en Venezuela, que estandarizada por grupo etario entre 30 y 79 años fue del 39.4% en 2019, frente a una prevalencia mundial del 33.1% ese mismo año<sup>4</sup>. Asimismo, la prevalencia de obesidad estandarizada por edad en adultos mayores de 18 años fue del 22.7% en el año 2002 frente a una prevalencia mundial del 15.8%, con la particularidad de que en Venezuela, en el año 1990, teníamos una prevalencia cercana al 13%<sup>4</sup>.

Si tomamos otra variable como la prevalencia global de desnutrición crónica en niños menores de 5 años entre los años 2000 y 2024, y el objetivo para el año 2030, podemos ver que a partir de 2020 se estancó el descenso en el número de afectados en 150 millones aproximadamente, muy lejos de las metas establecidas para 2030 de 90 millones de afectados. En este punto podríamos decir que tenemos cada día más niños menores de 5 años obesos y con un aplanamiento en el descenso de la desnutrición, por lo cual estaríamos exponiendo a esta población, susceptible a cambios

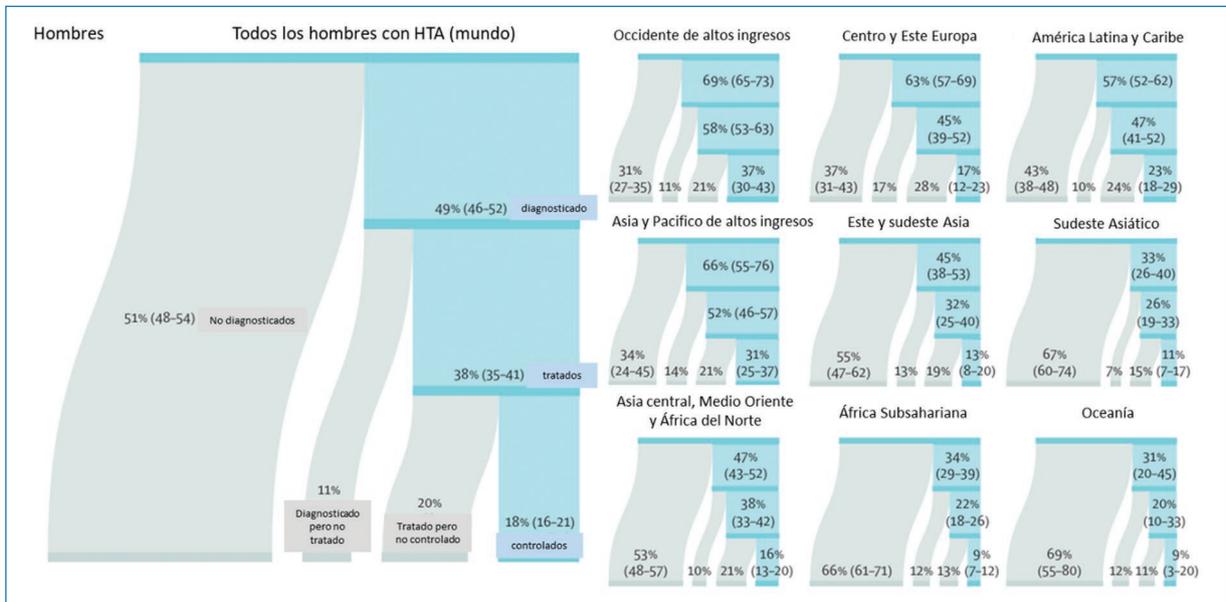
epigenéticos, a un mayor riesgo de padecer de enfermedades como la HTA y la DM (Fig. 2)<sup>4</sup>.

En resumen, la situación de salud y los marcadores epidemiológicos no son nada alentadores. Tomando nuevamente a Venezuela como ejemplo, en 2019 había una prevalencia de HTA en adultos de 30-79 años del 39.4%; en 2022, una prevalencia de obesidad en adultos mayores de 18 años del 22.7%, y para niños y adolescentes de 5-19 años del 14.9%, mientras que la desnutrición en menores de 5 años era del 4.1%<sup>4</sup>. Es entendible que, con este panorama, los cambios epigenéticos que se comienzan a dar desde el mismo nacimiento y durante la vida de adulto van generando marcas en el genoma que llevarán al desarrollo de enfermedades cardiometabólicas, para las cuales se iniciarán tratamientos paliativos en su control, pero que podrían haber sido tratadas y evitadas mucho tiempo antes si no se hubiera expuesto a los individuos a estos factores de riesgo, como obesidad y desnutrición, por ejemplo<sup>4</sup>.

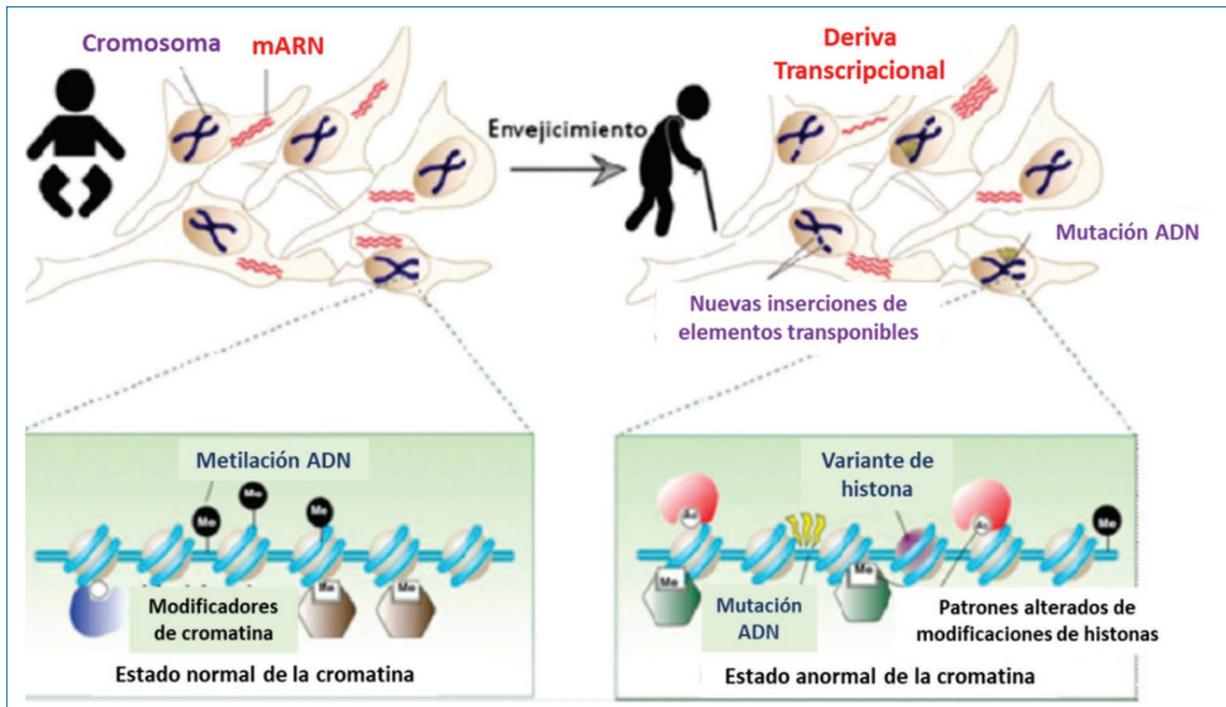
Otro aspecto relevante es que, a pesar de realizar diagnósticos de enfermedades como la HTA con nuevas tecnologías y mecanismos de despistaje, el logro de las metas de cifras tensionales no es una realidad y esto se ve plasmado en el aumento de las muertes por causas cardiovasculares y la elevada incidencia de infarto agudo de miocardio, ictus isquémico, enfermedad renal crónica, etc. Según los datos publicados por la OMS del año 2019 para el sexo masculino, el 51% de la población con HTA no está diagnosticada, el 11% de los pacientes diagnosticados no tienen tratamiento



**Figura 2.** Estadísticas de salud mundial 2025 (modificada de World Health Organization<sup>4</sup>).



**Figura 3.** Tendencias mundiales en la prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) y avances en su tratamiento y control de 1990 a 2019; análisis combinado de 1201 estudios representativos de la población con 104 millones de participantes (modificada de NCD Risk Factor Collaboration<sup>3</sup>).



**Figura 4.** En individuos jóvenes, las células dentro de cada tipo celular tienen un patrón similar de expresión génica, determinado en gran parte por cada célula que tiene información epigenética similar. Durante el envejecimiento, la información epigenética cambia esporádicamente en respuesta a factores exógenos y endógenos. El estado de cromatina anormal resultante se caracteriza por la incorporación de diferentes variantes de histonas, DNA alterado, patrones de metilación y patrones de modificación de histonas alterados, lo que resulta en el reclutamiento de diferentes modificadores de la cromatina. El estado anormal de la cromatina en células viejas incluye patrones de transcripción alterados y deriva transcripcional dentro de la población, y también conduce a nuevos elementos transponibles que se insertan en el genoma y la inestabilidad genómica, incluidas las mutaciones de DNA (modificada de Pal y Tyler<sup>6</sup>).

y el 20% tienen tratamiento pero no están controlados o en metas, lo que nos lleva a que un 82% de estos pacientes hipertensos tengan un riesgo cardiovascular elevado (Fig. 3); para el sexo femenino tampoco es muy alentador, ya que un 77% también tienen un riesgo cardiovascular elevado<sup>4</sup>.

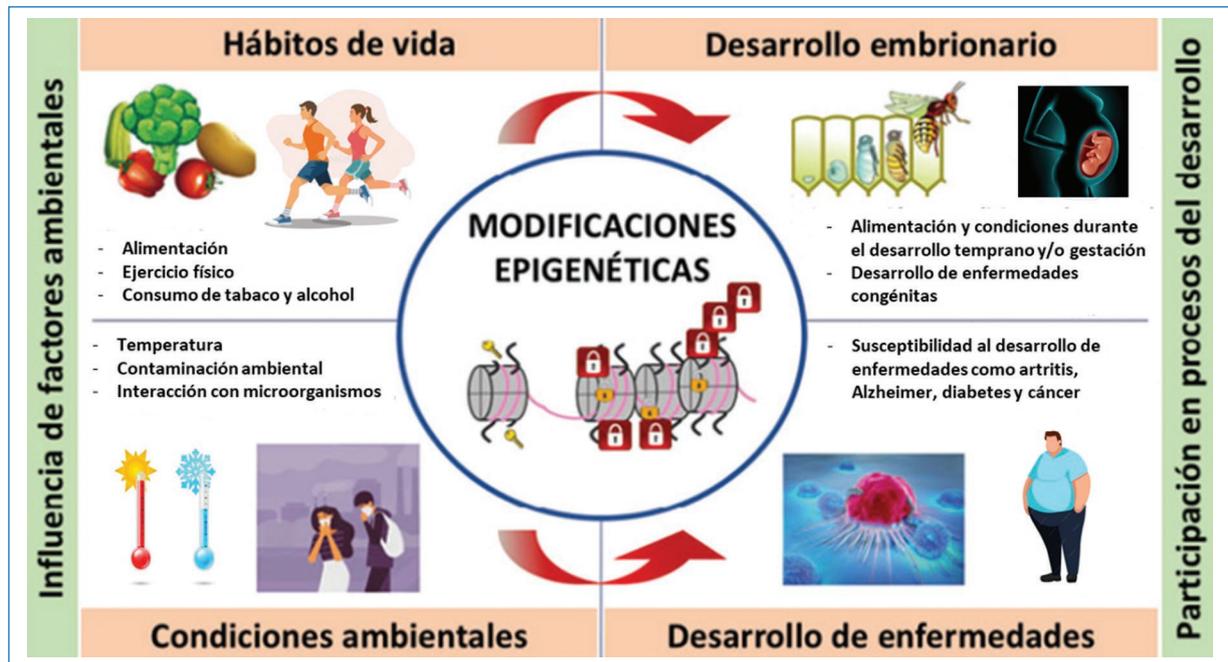
Con respecto a la DM, según los datos de la OMS, en 2021 la prevalencia en el mundo era del 10.5% y para 2045 se estima que será del 12.2%. En los países de bajos ingresos (clasificación del Banco Mundial), la prevalencia se encontraba en el 5.5% en 2021 y se estimada un 6.1% para 2045<sup>5</sup>.

### **Perspectivas en el futuro terapéutico de las enfermedades médicas**

Por todo lo anterior, en esta revisión nos hemos planteado la importancia que tiene la epigenética para el futuro terapéutico de la medicina, sabiendo que cada día, a pesar de las tecnologías recientes y los nuevos

fármacos, tenemos más pacientes hipertensos, diabéticos o con obesidad de forma de presentación temprana, y que al recibir tratamientos médicos ya muchos órganos y sistemas se encuentran con daños avanzados, siendo más que un «tratamiento» un paliativo al trastorno fisiopatológico al que se encuentra expuesto un individuo en particular. Por ello, ¿por qué no dar un paso adelante e intervenir antes de que la enfermedad se manifieste? ¿Acaso es esto posible? Existen evidencias que nos hacen pensar que podemos evitar, por ejemplo, que un paciente sufra DM a futuro, tomando acciones desde el mismo nacimiento e interviniendo en los procesos epigenéticos.

Es relevante entender que la epigenética desempeña un papel fundamental en el desarrollo de diferentes enfermedades, su interrelación con el medio ambiente y cómo este interviene en la expresión de diferentes genes y su transmisión a futuras generaciones, creándose una especie de «memoria genética» que favorece la activación de procesos fisiopatológicos asociados a



**Figura 5.** Los hábitos de vida y las condiciones ambientales modulan el desarrollo embrionario y la propensión a enfermedades, a través de las modificaciones epigenéticas. Por ejemplo, el consumo de tabaco y drogas propicia el desarrollo de enfermedades, mientras que el ejercicio físico y la alimentación sana disminuyen la susceptibilidad a enfermedades como la diabetes y el cáncer. Todos estos procesos son regulados por las llaves (acetilaciones) y los candados (metilaciones) que ponemos sobre nuestros genes (*modificada de Arceo-Martínez et al.<sup>8</sup>*).

distintas patologías<sup>6</sup>. Asimismo, el envejecimiento y la exposición prolongada durante años a factores ambientales y nutricionales ejercen un impacto progresivo sobre la regulación epigenética, modificando la expresión del DNA a través de mecanismos ya descritos en la literatura<sup>6</sup> (Fig. 4).

En este mismo orden de ideas destaca que la obesidad y sus secuelas metabólicas representan una de las principales amenazas para la salud global. Su rápida expansión en las últimas décadas, incluso en países en desarrollo, responde más a factores ambientales y conductuales que a causas genéticas. Estos factores, a través de modificaciones epigenéticas, generan «marcas» persistentes que influyen en el desarrollo embrionario y aumentan la susceptibilidad a enfermedades crónicas<sup>7,8</sup> (Fig. 5).

### Entendiendo las bases moleculares de la epigenética

La epigenética es un campo de estudio científico bien establecido y que ha tenido como ciencia grandes avances e innovaciones en los últimos años, demostrando que, aunque tenemos 20,000 genes en nuestro

organismo que estructuran los mecanismos de transcripción y expresión que terminan regulando nuestras funciones biológicas, hay modificaciones heredables y no heredables que pueden afectar la expresión génica sin que se afecte la secuencia de nuestro DNA. Esta ciencia nos explica cómo se pueden activar o desactivar ciertos genes, gracias a complejas modificaciones químicas inducidas por diferentes factores.

En el año 1942 se introdujo por primera vez el término «epigenética» por el biólogo británico Conrad Hal Waddington<sup>9</sup>, que la definió como las interacciones causales entre genes y sus productos, las cuales conllevan la realización del fenotipo. Consideraba que el medio inducía cambios en la expresión de los genes, pero la definición de epigenética recibió modificaciones con los avances de la investigación y hoy en día se considera como el estudio de los cambios hereditarios mitóticos y meióticos que no logran ser explicados por variaciones en la secuencia del DNA, y que se producen elementalmente por modificaciones en el código de las histonas, actividades de los micro-RNA y metilaciones del DNA<sup>10</sup>.

Como podemos ver, este concepto permite explicar los mecanismos por los cuales ocurre la epigénesis y que sientan las bases científicas de teorías que años

atrás indujeron la realización de investigaciones más profundas sobre la biología del estado de la cromatina, la cual se ve afectada por dos mecanismos principales, que son la metilación del DNA (considerada la más común) y las modificaciones covalentes postraduccionales de las histonas<sup>11,12</sup>.

Existen varios mecanismos epigenéticos que son los principales contribuidores a la expresión génica, los cuales responden tanto a efectos genéticos como al entorno, y que han sido usados en numerosos estudios para explicar patologías como la HTA, la osteoartritis o las enfermedades cardiovasculares<sup>12</sup>.

## Metilación del DNA

La metilación del DNA hace referencia a la adición de un grupo metilo al DNA nuclear que ocurre en la posición 5 de la citosina en los dominios CXG y CXX, donde la X representa cualquier base, y ocurre a lo largo del genoma en las plantas y en las islas CpG en los animales<sup>10,13</sup>. Existen dos isoformas principales de enzimas involucradas en este proceso: la DNA metiltransferasa 1 asociada a metilación, que mantiene los patrones de metilación establecidos o comunes que se dan posterior a la replicación celular, y las DNA metiltransferasas 3 A y 3 B (DNMT3A y DNMT3B) que metilan regiones que previamente no estaban metiladas<sup>14</sup>.

Son estas modificaciones químicas las que cambian el nivel en el cual los genes que sufren metilación o desmetilación se activan o se desactivan. La importancia de la metilación del DNA en la epigenómica ha sido considerada en muchas áreas que estudian su relación con las enfermedades, y actualmente se usa como un biomarcador y predictor de enfermedades de inmenso potencial clínico y con gran impacto socioeconómico<sup>15</sup>. Por ejemplo, en la osteoartritis, las investigaciones demuestran que hay una estrecha relación entre la hipermetilación del área promotora CpG PPAR $\gamma$  (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*) a través de la DNMT3A, lo que resulta en catabolismo del cartílago y el posterior desarrollo de osteoartritis de cadera. Actualmente se investigan potenciales objetivos farmacológicos para inhibir esta hiperfunción de la DNMT3A, dado que esta condiciona una supresión de PPAR $\gamma$  y en consecuencia se produce el catabolismo de los condrocitos llevando al desarrollo de la enfermedad<sup>16</sup>.

Los niveles de metiloma en diversas proteínas de nuestras células se han asociado a riesgo de desarrollar enfermedades crónicas. A esta conclusión llegaron Gad et al.<sup>17</sup>, que en su investigación usaron datos de

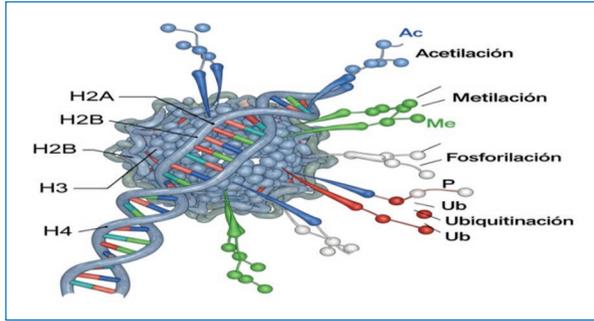
todo el epigenoma para estudiar la relación entre las características de metilación del DNA (DNAm) del proteoma circulante y las enfermedades emergentes. El estudio constó de cuatro cohortes en las que entrenaron y probaron puntuaciones epigenéticas (EpiScores) para 953 proteínas plasmáticas. Al proyectar estos EpiScores en una muestra independiente y relacionarlos con las enfermedades emergentes durante un seguimiento de 14 años, descubrieron 130 asociaciones entre EpiScores y enfermedades, demostrando que los EpiScores para los niveles de proteínas circulantes predicen la incidencia de múltiples enfermedades hasta 14 años antes del diagnóstico. Los investigadores concluyeron que estos hallazgos sugieren que los enfoques de fenotipificación de DNAm y la vinculación de datos a los registros médicos electrónicos en estudios grandes y basados en la población tienen el potencial de capturar la variabilidad interindividual en los niveles de proteínas, predecir el riesgo de enfermedad incidente muchos años antes del inicio de la morbilidad y resaltar las señales biológicas relevantes de la enfermedad para una mayor exploración<sup>17</sup>.

Un claro ejemplo en el estudio del epigenoma es el EpiScore del componente 5 del complemento, que se ha asociado a la aparición de varias afecciones, como estados inflamatorios y enfermedades autoinmunitarias y neurodegenerativas graves. Este componente se ha sometido a investigación experimental en ratones en búsqueda de aplicaciones clínicas en patologías como el ictus isquémico y enfermedades autoinmunitarias<sup>18,19</sup>.

## Modificaciones del código de las histonas

Las histonas son proteínas de las células eucariotas, característicamente 5 H1, H2A, H2B, H3 y H4, y su función principal es empaquetar y organizar el DNA dentro del núcleo celular, contribuyendo así a la formación de la cromatina y los cromosomas. Las histonas proporcionan soporte estructural para los cromosomas y también participan en la regulación de la expresión génica, esto según el National Human Genome Research Institute; además, están sometidas a regulación y tienen estrecha relación con la activación y la desactivación de genes<sup>20,21</sup>.

Las histonas pueden sufrir varias modificaciones en las que participan proteínas conocidas como lectoras, escritoras y borradoras. Los procesos a los que son sometidas incluyen la acetilación del grupo acilo del aminoácido lisina, que da lugar a descompactación de la cromatina, y mayor accesibilidad para las enzimas implicadas en la transcripción, promoviendo así



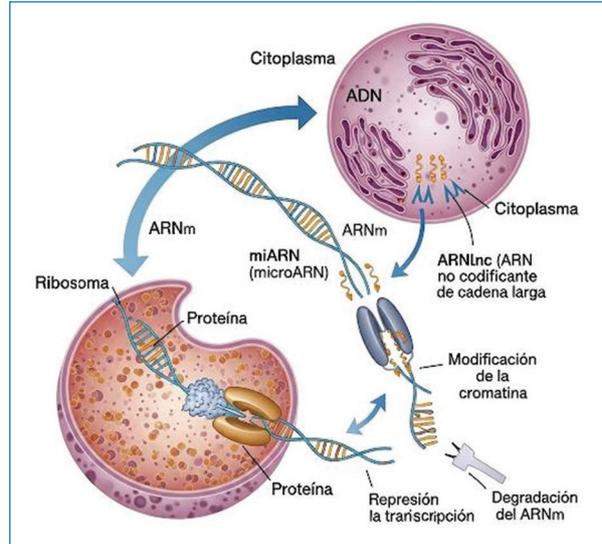
**Figura 6.** Se muestra un nucleosoma que se forma cuando unos 150-152 pares de bases de DNA se enrollan alrededor de un núcleo de ocho proteínas histonas. La imagen muestra los cuatro procesos de modificación que pueden sufrir las histonas: acetilación, metilación, ubiquitinación y fosforilación.

la transcripción genética. Otra modificación de las histonas es la metilación que ocurre en los aminoácidos lisina y arginina, que activa o desactiva procesos de transcripción y que está implicada en el proceso de respuesta al daño celular. Por su parte, la ubiquitinación consiste en añadir una proteína llamada ubiquitina en un proceso llamado monoubiquitinación o poliubiquitinación, implicado en la regulación de señalización celular y degradación de histonas. Por último, la fosforilación de aminoácidos de las histonas que tengan grupos hidroxilo afecta la compactación de la cromatina, y estos grupos fosfato pueden reclutar proteínas<sup>20</sup> (Fig. 6).

Varios estudios han demostrado una clara asociación entre la mayor expresión de algunas enzimas modificadoras de la histona, especialmente la desacetilasa de histonas, y la HTA y su relación con la modificación de la pared vascular<sup>21</sup>. Se ha observado que el tratamiento con inhibidores de la histona desacetilasa reduce la presión arterial en modelos animales hipertensos<sup>21,22</sup>. Otros estudios basados en el análisis del funcionamiento de la vitamina D han demostrado que la deficiencia de esta puede actuar como factor desencadenante de HTA esencial al promover como factor epigenético la vasoconstricción; este es solo un ejemplo de cómo todos estos procesos epigenéticos pueden explicar su relación directa con la enfermedad<sup>23</sup>.

### Micro-RNA

Los RNA no codificantes son moléculas de RNA que tienen funciones celulares esenciales, pero que, a diferencia del mRNA, no se traducen a una proteína; son



**Figura 7.** La imagen muestra un mRNA siendo traducido por un ribosoma, y cerca de este proceso los RNA no codificantes incRNA y miRNA sin intervenir directamente en la transducción en ese momento.

capaces de regular la expresión génica pre- y postraduccional, y participan en la organización de la cromatina, en la regulación del desarrollo, la diferenciación celular y la aparición de enfermedades. Los principales tipos de RNA no codificantes son de cadena larga, también conocidos como incRNA<sup>24</sup> (Fig. 7).

Los incRNA regulan la actividad de los miRNA y se transcriben a partir del DNA de manera similar a los genes codificantes de proteínas, pero sus transcritos no contienen un marco de lectura abierto significativo para ser traducidos y su longitud es mayor de 200 nucleótidos. Se encuentran tanto en el núcleo como en el citoplasma de la célula, y se expresan en gran medida en el cerebro, por lo que se han estudiado ampliamente por su papel en el neurodesarrollo y en los trastornos neurológicos<sup>24</sup>. Los RNA cortos o micro-RNA (miRNA) y piRNA se generan a partir de procesos más complejos; primero se transcribe un RNA más largo, llamado pri-miRNA, en el núcleo para luego ser procesado por un complejo proteico, llamado Drosha-DGCR8, que termina generando un pre-miRNA en forma de horquilla que será exportado al citoplasma y cortado por la enzima Dicer, produciendo finalmente un miRNA maduro de doble cadena, y una de estas cadenas se une a un complejo proteico llamado RISC, mientras que la otra será degradada<sup>24</sup>.

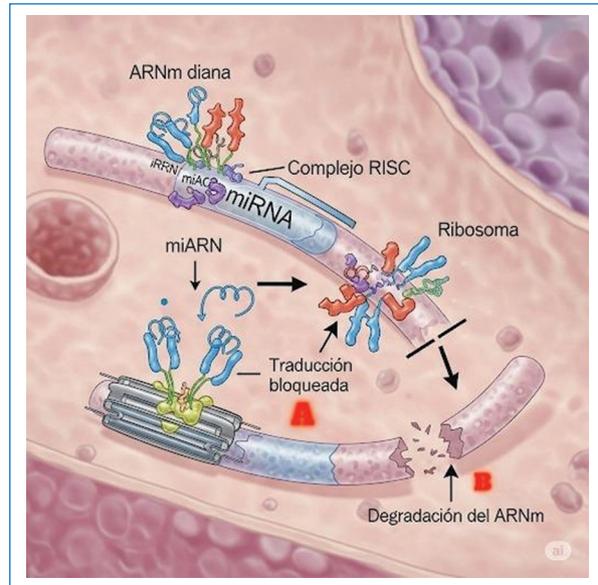
A pesar de que los miRNA son generados en el núcleo, su función principal se lleva a cabo en el citoplasma. La función de los miRNA es actuar como

reguladores postranscripcionales. Una vez que el miRNA maduro se une a un complejo RISC, este complejo se enlaza a la región 3' no traducida de un mRNA diana, y dependiendo del grado de complementariedad esto puede llevar a la degradación del mRNA o a la represión de su traducción, silenciando de esta manera la expresión del gen. Es así como los RNA no codificantes regulan la cantidad de mRNA que se traduce a proteína<sup>11</sup> (Fig. 8). En general, los cambios epigenéticos producto de la metilación del DNA y las modificaciones de las histonas son regulados por los RNA no codificantes<sup>11,12</sup>.

### ¿Qué evidencia tenemos en terapéutica epigenómica?

Las enfermedades crónicas, como la obesidad, la HTA y la DM tipo 2, comparten un trasfondo molecular caracterizado por alteraciones en la metilación del DNA, modificaciones postraduccionales de histonas y regulación mediada por micro-RNA. Estos fenómenos son altamente sensibles tanto a factores ambientales como a intervenciones farmacológicas y nutricionales. La investigación reciente ha demostrado que estas alteraciones epigenéticas son, al menos en parte, reversibles, lo que permite considerar estrategias terapéuticas que no solo traten la enfermedad establecida, sino que también prevengan su progresión atenuando la expresión de genes asociados con inflamación, resistencia a la insulina y disfunción endotelial<sup>25</sup>.

En el ámbito de la HTA, numerosos estudios han determinado que las modificaciones epigenéticas en genes relacionados con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) participan en la génesis de la enfermedad. Ray et al.<sup>26</sup> documentaron que, en modelos de ratas espontáneamente hipertensas y en modelos de obesidad inducida por dietas altas en grasa, se observó un enriquecimiento de las marcas activadoras H3K27ac y H3K4me3 en los promotores de los genes *Ace1* y *Agtr1*, lo que favoreció su sobreexpresión y contribuyó a la elevación sostenida de la presión arterial. De forma relevante, la administración de valsartán, un bloqueador del receptor de la angiotensina II, no solo redujo las cifras tensionales, sino que también revirtió parcialmente estas modificaciones epigenéticas, evidenciando un efecto epigenético adicional al bloqueo farmacológico clásico de la vía<sup>26</sup>. En la misma línea, Gao et al.<sup>26</sup> desarrollaron un modelo de HTA inducida por dieta alta en sal en ratones. Observaron que el exceso de sal producía esteatosis e inflamación hepática persistente, con elevación de la presión



**Figura 8.** Regulación y traducción de los miRNA.

arterial y disfunción cardíaca que no se revertían tras la retirada de la sal, fenómeno que denominaron «memoria inflamatoria hepática». Estos animales mostraban una disminución de la expresión de *SIRT3* a causa de la hiperacetilación de histonas H3K27 en su región promotora. Lo notable fue que la administración de metformina activó la vía AMPK/SIRT3, redujo las marcas de acetilación y restauró la expresión de *SIRT3*, logrando atenuar la inflamación hepática y reducir la HTA con resultados estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ). Este hallazgo vincula directamente un fármaco de uso clínico en la DM con la modulación epigenética en la HTA<sup>26</sup>.

De forma similar, la vitamina D ejerce efectos pleiotrópicos que incluyen la regulación epigenética de genes vasodilatadores y antiinflamatorios a través de la unión a su receptor nuclear VDR. Los estudios en humanos y en animales han demostrado que la deficiencia de vitamina D no solo se asocia con HTA, sino que su suplementación puede modificar la expresión de genes del RAAS y mejorar el control tensional, reforzando la importancia de la vitamina D no solo como modulador metabólico, sino también como nutriente epigenético<sup>23</sup>.

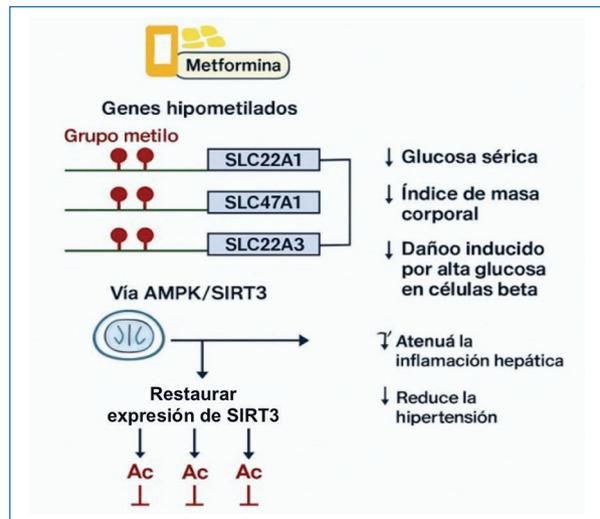
El papel de los inhibidores de histona desacetilasas, como el valproato, ha despertado gran interés como estrategia farmacológica en la HTA y la enfermedad cardiovascular. Estos compuestos inducen hiperacetilación de histonas, relajando la cromatina y favoreciendo la expresión de genes protectores. En modelos

**Tabla 1.** Fármacos convencionales con efecto epigenético

Fármaco	Mecanismo epigenético clave	Hallazgo relevante
Valsartán (bloqueador del receptor de la angiotensina II)	Reducción de marcas activadoras de histonas (H3K27ac, H3K4me3) en genes del sistema renina-angiotensina-aldosterona	Reversión parcial de modificaciones epigenéticas en genes <i>Ace1</i> y <i>Agtr1</i> , disminución de la presión arterial
Metformina (antidiabético)	Activación de la vía AMPK/SIRT3, reducción de la hiperacetilación de histonas	Restauración de la expresión de <i>SIRT3</i> , atenuación de la inflamación hepática y disminución significativa de la hipertensión inducida por sal
Valproato (inhibidor de histona desacetilasas)	Hiperacetilación de histonas, relajación de la cromatina	Reducción de hipertrofia ventricular y fibrosis miocárdica, favorecimiento de la expresión de genes protectores y supresión de genes proinflamatorios
Análogos de GLP-1/combinación de GABA con inhibidores de DPP-4	Reprogramación epigenética aumentando la expresión del factor de transcripción PDX-1	Incremento de la masa de células beta pancreáticas, reducción de la apoptosis y mejora de la síntesis y secreción de insulina

animales se han asociado a una reducción de la hipertrofia ventricular y de la fibrosis miocárdica, al favorecer la expresión de genes protectores y suprimir los proinflamatorios<sup>27</sup>. Este mecanismo ilustra el concepto de *epidrugs*, fármacos que actúan sobre la maquinaria epigenética con el potencial de revertir fenotipos moleculares patológicos sin modificar la secuencia genética<sup>28</sup> (Tabla 1).

La DM tipo 2 constituye otro escenario en el que la epigenética desempeña un papel fundamental, tanto en la acción periférica de la insulina como en la secreción de la hormona por las células beta pancreáticas. Uno de los blancos moleculares más estudiados es el factor de transcripción PDX-1, esencial para la diferenciación y la función de las células beta pancreáticas<sup>29</sup>. Los estudios preclínicos han señalado que las terapias dirigidas, como los análogos de GLP-1 y la combinación de GABA con inhibidores de DPP-4, estimulan la expresión de PDX-1, aumentan la masa de células beta y reducen la apoptosis, evidenciando una reprogramación epigenética con efecto funcional<sup>30</sup>. De manera complementaria, en un estudio experimental, Hwany et al.<sup>31</sup> evidenciaron que la administración de un agonista de GLP-1 en ratas diabéticas incrementó la expresión del gen PDX-1, lo que favorecía la síntesis y la secreción de insulina, confirmando un efecto epigenético favorable sobre la función beta pancreática. En los humanos, intervenciones como el ejercicio físico regular y las dietas hipocalóricas o de tipo mediterráneo han mostrado capacidad para revertir parcialmente la metilación aberrante de genes como *FTO* y *KCNQ1*, mejorando la sensibilidad insulínica y reduciendo los marcadores inflamatorios sistémicos<sup>32</sup>.



**Figura 9.** Regulación de la metilación del DNA con el uso de metformina.

Los estudios recientes indican claramente que la metilación del DNA inducida por la hiperglucemia da como resultado una expresión aberrante de genes crucialmente involucrados en las complicaciones asociadas con la DM. La disminución de la metilación del DNA asociada al tratamiento con metformina, la hiper- o hipometilación, da como resultado la supresión o la activación transcripcional de la expresión génica, respectivamente. El tratamiento con metformina disminuye la metilación del DNA en el promotor de los genes que codifican los transportadores de cationes orgánicos, SLC22A1, SLC22A3 y SLC47A1, lo que resulta en una mayor expresión génica, menores concentraciones

de glucosa en suero y un menor índice de masa corporal (IMC)<sup>33</sup> (Fig. 9).

La obesidad, considerada uno de los principales factores de riesgo para HTA y DM, también presenta un perfil epigenético alterado que explica parte de su asociación con la inflamación crónica y la disfunción multiorgánica<sup>34</sup>. Se ha consolidado como un estado inflamatorio crónico sistémico en el cual el tejido adiposo adquiere un fenotipo secretor, liberando citocinas y adipocinas que impactan la homeostasis metabólica y vascular. En este tejido se han documentado alteraciones epigenéticas significativas: la hiperacetilación de histonas H3K9 y H3K18 en genes que codifican citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 6 en el tejido adiposo y hepático, lo que favorece la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial, característicos de la obesidad<sup>34</sup>. Mikula et al.<sup>35</sup>, en ratones alimentados con dieta hiperlipídica, demostraron que se incrementaba la acetilación de H3K9 y H3K18 en genes proinflamatorios del adipocito, con aumento de citocinas y alteraciones mitocondriales.

En este contexto, el butirato, un ácido graso de cadena corta producido por la microbiota intestinal, actúa como inhibidor de la histona desacetilasa. En ratones alimentados con una dieta alta en grasa se demostró que la administración de butirato redujo el aumento ponderal un 28%, produjo un aumento de la acetilación de histonas H3 y H4, y elevó la expresión de UCP-1 y PGC-1 $\alpha$  en tejido adiposo pardo<sup>36</sup>. Un ensayo clínico en adolescentes con obesidad mostró una disminución del IMC tras 6 meses de suplementación con butirato de sodio por vía oral, en comparación con placebo ( $p < 0.01$ ); los resultados secundarios fueron cambios en la circunferencia de la cintura, la glucemia en ayunas, la insulina, el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, sugiriendo una aplicabilidad clínica emergente<sup>37</sup>.

Por otra parte, la curcumina ha sido objeto de interés por su perfil antiinflamatorio y epigenético. En un ensayo clínico que incluyó 272 adultos con DM tipo 2 y obesidad, la suplementación diaria de 1500 mg de curcumina redujo la glucemia en ayunas ( $-15$  mg/dl) y la hemoglobina glucosilada ( $-0.35\%$ ) frente a placebo ( $p < 0.05$ ). Los estudios preclínicos han mostrado que la curcumina inhibe la DNMT1 y modula la expresión de p300/CBP, mejorando la función de las células beta<sup>38</sup>.

Otros compuestos presentes en la dieta diaria actúan como moduladores epigenéticos naturales; entre ellos, destacan los polifenoles del té verde, el resveratrol del vino tinto, el ácido butírico producido por la

fermentación de fibras solubles y los folatos de vegetales de hoja verde. El té verde ha demostrado inhibir la metilación aberrante de genes protectores cardiovasculares<sup>32</sup>, mientras que el resveratrol, un polifenol presente en las uvas y en los frutos secos, activa las sirtuinas SIRT1 y SIRT3, dependiente de nicotinamida adenina dinucleótido, ejerciendo una función clave en la regulación del metabolismo energético. En un metaanálisis de 23 ensayos clínicos aleatorizados con 1056 participantes, la suplementación con resveratrol a una dosis mayor de 100 mg/día se asoció a una reducción significativa del IMC ( $-0.74$  kg/m<sup>2</sup>; intervalo de confianza del 95%:  $-1.06$  a  $-0.43$ ;  $p < 0.001$ ) y de la circunferencia abdominal. Estos efectos se correlacionaron con un aumento en la expresión de SIRT1 y la desacetilación de PGC-1 $\alpha$ , implicada en la biogénesis mitocondrial y la oxidación de ácidos grasos<sup>39</sup>.

La evidencia sugiere que las intervenciones que reduzcan el exceso calórico, incorporen nutrientes funcionales y modulen la inflamación pueden revertir parcialmente estas marcas epigenéticas, restaurando unos perfiles de expresión génica más favorables<sup>32</sup>. Al integrar la nutrición de precisión con la farmacología se abre un panorama de intervenciones epigenéticas combinadas. Franzago et al.<sup>32</sup> y Di Renzo et al.<sup>40</sup> destacan que algunos patrones dietéticos, como la dieta mediterránea, rica en frutas, vegetales, aceite de oliva y pescado, no solo impactan en los parámetros metabólicos tradicionales, sino que también influyen en la expresión de genes asociados con obesidad, HTA y DM a través de la modulación del epigenoma. Por ejemplo, el consumo habitual de ácido fólico, colina y betaína, presentes en verduras de hoja verde y en legumbres, favorece la disponibilidad de grupos metilo para la metilación del DNA, mientras que compuestos como el resveratrol y los flavonoides actúan como moduladores de las sirtuinas, favoreciendo la función mitocondrial y la sensibilidad a la insulina<sup>32,40</sup>.

Adicionalmente, algunos nutrientes con capacidad epigenética, como la vitamina C en altas dosis, han demostrado inducir hidroximetilación del DNA a través de la activación de *TET3*, protegiendo el tejido cerebral y favoreciendo la recuperación funcional tras la isquemia en modelos de HTA y DM. Estos hallazgos sugieren que su uso podría extenderse a la protección vascular y metabólica en pacientes con comorbilidad<sup>41</sup> (Tabla 2).

Un aspecto de relevancia clínica y preventiva es la memoria epigenética y su transmisión transgeneracional. La exposición fetal a malnutrición, exceso de sodio o hiperglucemia materna puede programar el desarrollo

**Tabla 2.** Epinutrientes presentes en la dieta con efecto epigenético

Epinutriente	Mecanismo epigenético clave	Hallazgo relevante
Butirato (ácido graso de cadena corta)	Inhibición de histona desacetilasas, aumento de acetilación de histonas H3 y H4	Reducción del índice de masa corporal, mejora metabólica general en pacientes obesos; incremento de expresión de genes mitocondriales <i>UCP-1</i> y <i>PGC-1<math>\alpha</math></i>
Curcumina	Inhibición de <i>DNMT1</i> y modulación de p300/CBP	Mejora significativa del control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, mejoría en la función de las células beta pancreáticas
Resveratrol (polifenol)	Activación de <i>SIRT1</i> y <i>SIRT3</i> , regulación epigenética mediante desacetilación	Reducción significativa del índice de masa corporal y de la circunferencia abdominal, aumento en expresión génica de biogénesis mitocondrial y metabolismo lipídico
Vitamina D	Regulación epigenética de genes vasodilatadores y antiinflamatorios mediante el receptor VDR	Modificación favorable de la expresión de genes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, mejora en el control tensional

posterior de obesidad, HTA y DM en la descendencia, mediante cambios persistentes en la metilación del DNA y modificaciones de histonas en genes relacionados con el metabolismo y la inflamación. Por el contrario, las intervenciones maternas saludables, como el ejercicio y una nutrición balanceada, pueden transmitir marcas epigenéticas protectoras, reforzando la importancia de la prevención temprana<sup>42</sup>.

Los mecanismos epigenéticos pueden contribuir a:

- Revertir la programación metabólica adversa, incluso desde etapas prenatales.
- Potenciar los efectos de terapias estándar, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antidiabéticos orales.
- Individualizar tratamientos mediante perfiles epigenéticos predictivos.
- Prevenir la transmisión intergeneracional de enfermedades mediante la intervención en madres gestantes o en etapa periconcepcional.

La evidencia actual indica que la combinación de fármacos convencionales, como la metformina, los agonistas de GLP-1 y los bloqueadores del RAAS, con compuestos de la dieta diaria, como el resveratrol, el té verde, los ácidos grasos omega-3 y los folatos, ofrece una vía terapéutica que actúa sobre la raíz epigenética de las enfermedades metabólicas. La modulación del epigenoma no solo atenúa los síntomas clínicos, sino que también permite prevenir o ralentizar la progresión de la obesidad, la HTA y la DM, aportando una estrategia de medicina interna más integral y orientada a la prevención primaria y secundaria de las complicaciones cardiovasculares y metabólicas.

## Conclusión

Estas investigaciones resaltan la interconexión de la dieta, la epigenética y la farmacología como una vía emergente para la prevención y el tratamiento de la obesidad, la HTA y la DM, entre muchas otras enfermedades, abriendo la puerta a terapias combinadas basadas en nutrición personalizada, fármacos epigenéticos y modificación de estilos de vida.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido ninguna fuente de financiamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

**Referencias**

1. Vickers MH. Early life nutrition, epigenetics and programming of later life disease. *Nutrients*. 2014;6:2165-78.
2. Marris E. Free genome databases finally defeat Celera. *Nature*. 2005;435:6.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398:957-80.
4. World Health Organization. Official estimate. Actualizado 2024 Ene 8. Disponible en: <https://data.who.int/indicators>.
5. Sun H. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119.
6. Pal S, Tyler JK. Epigenetics and aging. *Sci Adv*. 2016;2:e1600584.
7. Tiffon C. The impact of nutrition and environmental epigenetics on human health and disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19:3425.
8. Arceo-Martínez MT, Valadez-Graham V, Palomera-Sánchez Z. Epigenética: candados y llaves durante la lectura del ADN. *Rev Digit Univ*. 2020;21(6).
9. Waddington CH. The epigenotype. *Int J Epidemiol*. 2012;41:10-3.
10. Diez CM, Roessler K, Gaut BS. Epigenetics and plant genome evolution. *Curr Opin Plant Biol*. 2014;18:5-10.
11. Dupont C, Armant DR, Brenner CA. Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med*. 2009;27:351-7.
12. Martínez S. El efecto de la apigénesis en las reversiones evolutivas: desde una perspectiva basada en agentes. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2019. p. 1-8.
13. Londoño-Velasco E, Hoyos LS, Salazar AM, Manrique-Abril FG, Pantoja J, Castillo CA, et al. Evaluation of oxidative and methylating DNA damage in painters occupationally exposed to organic solvents and paints. *Biomedica*. 2019;39:464-77.
14. Saksouk N, Simboeck E, Déjardin J, Franz H, Stutz F, Huang J, et al. Redundant mechanisms to form silent chromatin at pericentromeric regions rely on BEND3 and DNA methylation. *Mol Cell*. 2014;56:580-94.
15. Christofidou P, Bell CG. The predictive power of profiling the DNA methylome in human health and disease. *Epigenomics*. 2025;17:599-610.
16. Kikuchi K, Ikeda T, Moriya M, Ishii M, Yamamoto K, Fujii S, et al. DNM-T3A-PPAR $\gamma$  signaling is a key epigenetic mechanism of hip osteoarthritis disease: a potential therapeutic target. *J Arthroplasty*. 2025;40(Suppl 1): S9-16.
17. Gadd D, Smith J, Lee A, Patel R, Chen H, Martínez L, et al. Epigenetic scores for the circulating proteome as tools for disease prediction. *Elife*. 2023;12:e94481.
18. Ma Y, Liu Y, Zhang Z, Yang GY. Significance of complement system in ischemic stroke: a comprehensive review. *Aging Dis*. 2019;10:429-62.
19. Morgan BP, Harris CL. Complement, a target for therapy in inflammatory and degenerative diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14:857-77.
20. Ray A, Kumar S, Li Y, Fernández M, O'Connor P, Zhang H, et al. Histone modifications and their contributions to hypertension. *Hypertension*. 2024;81:229-39.
21. Stoll S, Wang C, Qiu H. DNA methylation and histone modification in hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018;19:1174.
22. Brozovich FV, Nicholson C, Gao Y, Aggarwal M, Morgan KG, Somlyo AV, et al. Mechanisms of vascular smooth muscle contraction and the basis for pharmacologic treatment of smooth muscle disorders. *Pharmacol Rev*. 2016;68:476-532.
23. Chen S, Sun Y, Agrawal DK. Vitamin D deficiency and essential hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9:885-901.
24. Mercer TR, Mattick JS. Structure and function of long noncoding RNAs in epigenetic regulation. *Nat Struct Mol Biol*. 2013;20:300-7.
25. Soler-Botija C, Gálvez-Montón C, Bayés-Genis A. Epigenetic biomarkers in cardiovascular diseases. *Front Genet*. 2019;10:950.
26. Gao P, Li X, Zhang Y, Wang H, Chen L, Liu J, et al. Salt-induced hepatic inflammatory memory and SIRT3 modulation. *Circulation*. 2022;145:375-91.
27. Ferreira JP, Pitt B, Zannad F. Histone deacetylase inhibitors for cardiovascular conditions and healthy longevity. *Lancet Healthy Longev*. 2021;2:e371-9.
28. Panduga S, Smith J, Lee A, Kumar R, Chen H, Martínez L, et al. Epidrugs in the clinical management of atherosclerosis. *Eur J Pharmacol*. 2024;980:176827.
29. Zhang Y, Li X, Chen H, Wang J, Zhao L, Liu M, et al. PDX-1: a promising therapeutic target to reverse diabetes. *Biomolecules*. 2022;12:1785.
30. Liu W, Zhang X, Chen Y, Li J, Wang H, Zhou Q, et al. Combined GABA and DPP-4 inhibitor therapy in mice. *Front Pharmacol*. 2017;8:362.
31. Hwany SL, Kim JH, Lee YS, Park SH, Choi MK, Jung HJ, et al. GLP-1 treatment increases PDX1 expression and insulin synthesis in rats [experimental study]. *Exp Mol Med*. 2013;45:e25.
32. Franzago M, Rossi G, Bianchi L, Conti F, Greco D, Moretti A, et al. Genes and diet in the prevention of chronic diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21:2633.
33. Giordo R, Posadino AM, Mangoni AA, Pintus G. Metformin-mediated epigenetic modifications in diabetes and associated conditions: biological and clinical relevance. *Biochem Pharmacol*. 2023;213:115505.
34. Ketema EB, Lopaschuk GD. The role of acetylation in obesity-induced cardiac metabolic alterations. *J Pharm Pharm Sci*. 2024;27:13080.
35. Mikula M, Kowalski J, Nowak P, Zieliński T, Wiśniewski K, Malinowski A, et al. Obesity-induced histone acetylation in adipose tissue and inflammation. *Metabolism*. 2021;114:154431.
36. Lin HV, Chen Y, Wang J, Li X, Zhang L, Huang T, et al. Butyrate and the inhibition of histone deacetylases in metabolic syndrome. *Nature*. 2023;615:64-9.
37. Coppola S, Nocerino R, Paparo L, Esposito S, Buono R, Marseglia GL, et al. Therapeutic effects of butyrate on pediatric obesity: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2244912.
38. Yaikwawong M, Charoenphandhu N, Rojanasthien N, Wongjaikam S, Pannangpetch P, Chailurkit LO, et al. Curcumin improves  $\beta$ -cell function and glycemic control in type 2 diabetes mellitus: randomized controlled trial. *Nutr J*. 2024;23:112.
39. Timmers S, de Ligt M, Phielix E, van de Weijer T, Hansen J, Hesselink MKC, et al. Resveratrol as a modulator of SIRT1 in human obesity: a meta-analysis. *Clin Nutr*. 2024;43:254-61.
40. Di Renzo L, Gualtieri P, Cinelli G, D'Auria E, Giardiello C, De Lorenzo A, et al. Role of personalized nutrition in chronic-degenerative diseases. *Nutrients*. 2019;11:1707.
41. Morris-Blanco KC, Chokkalla AK, Kim T, Bhatula S, Bertogliat MJ, Gaillard AB, et al. High-dose vitamin C prevents secondary brain damage after stroke via epigenetic reprogramming of neuroprotective genes. *Transl Stroke Res*. 2022;13:1017-36.
42. Priviero F. Epigenetic modifications and fetal programming. *Biochem Pharmacol*. 2023;208:115412.

## Obesidad e inflamación

### Obesity and inflammation

Daniel X. Xibillé-Friedmann

Departamento de Reumatología, Hospital General de Cuernavaca Dr. José G. Parre, IMSS-Bienestar, Cuernavaca, Morelos, México

#### Resumen

La obesidad se reconoce como un estado crónico de inflamación de bajo grado, resultado de la interacción de tejido adiposo, metabolismo e inmunidad. Este artículo de revisión aborda los mecanismos celulares y moleculares que vinculan la hipertrofia de adipocitos, la disfunción del tejido adiposo, la participación de células inmunitarias innatas y adaptativas, y el papel de las adipocinas en la perpetuación del estado inflamatorio. Asimismo, se analiza la contribución de la microbiota intestinal a la inflamación metabólica y su impacto en la comorbilidad (resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, aterosclerosis, enfermedades reumáticas) e incluso en la respuesta a infecciones y vacunas. La evidencia señala que la inflamación sistémica inducida por la obesidad no solo afecta la homeostasis energética, sino que también modula la inmunidad y la progresión de enfermedades inflamatorias crónicas. Comprender estos mecanismos puede abrir nuevas oportunidades terapéuticas.

**Palabras clave:** Obesidad. Inflamación. Inmunidad. Tejido adiposo. Adipocinas. Microbiota.

#### Abstract

Obesity is recognized as a chronic low-grade inflammatory state resulting from the interaction among adipose tissue, metabolism, and immunity. This review article explores the cellular and molecular mechanisms linking adipocyte hypertrophy, adipose tissue dysfunction, the role of innate and adaptive immune cells, and adipokines in sustaining the inflammatory state. It also discusses the contribution of gut microbiota to metabolic inflammation and its impact on comorbidity (insulin resistance, type 2 diabetes, atherosclerosis, rheumatic diseases), and even on the response to infections and vaccines. Evidence indicates that systemic inflammation induced by obesity not only alters energy homeostasis but also modulates immunity and the progression of chronic inflammatory diseases. Understanding these mechanisms may open new therapeutic opportunities.

**Keywords:** Obesity. Inflammation. Immunity. Adipose tissue. Adipokines. Microbiota.

#### \*Correspondencia:

Daniel X. Xibillé-Friedmann  
E-mail: daniel.xibille@uaem.mx  
2696-6867 / © 2025 Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 25-08-2025

Fecha de aceptación: 15-09-2025

DOI: 10.24875/IMIDS.M25000056

Disponible en internet: 27-10-2025

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2025;99(2):32-39

[www.IMIDSMexico.com](http://www.IMIDSMexico.com)

## **Interrelación de obesidad y sistema inmunitario**

El tejido adiposo y el sistema inmunitario, antes considerados independientes, están interrelacionados<sup>1-3</sup>. La evidencia histórica muestra estructuras inmunitarias en el tejido adiposo, y recientemente se ha entendido su compleja relación con otros sistemas del cuerpo. En la década de 1990 se demostró que el tejido adiposo produce factores inflamatorios que afectan la regulación metabólica<sup>4,5</sup>. La leptina, descubierta un año después, confirmó su función endocrina<sup>6</sup>. Más adelante, se vinculó a los macrófagos con la inflamación en la obesidad<sup>3</sup>. Hoy se sabe que el tejido adiposo tiene su propio sistema inmunitario que responde a cambios metabólicos e inflamatorios, ejerciendo un rol en la homeostasis y la defensa inmunitaria, así como en la regulación de la energía y la termogénesis<sup>7,8</sup>. La investigación se ha enfocado en cómo este sistema influye en la disfunción metabólica y la inflamación crónica, en especial en la obesidad<sup>5,8</sup>.

## **Tejido adiposo y obesidad como estado inflamatorio**

El tejido adiposo es un tejido conectivo especializado, compuesto de adipocitos en un 35-70% y otros tipos celulares como preadipocitos, fibroblastos, células endoteliales y diversas células de respuesta inmunitaria innata (macrófagos M1 y M2, neutrófilos, eosinófilos y mastocitos) y adaptativa (linfocitos T reguladores, linfocitos T citotóxicos, células *natural killer* [NK] y linfocitos B), rodeadas de una red de capilares e inervación, que funcionan en conjunto como una unidad integrada, manteniendo la homeostasis del tejido adiposo<sup>9,10</sup>. Los adipocitos almacenan energía como triglicéridos y tienen funciones secretoras, incluyendo la producción de hormonas como la leptina y la adiponectina<sup>6,11</sup>. También responden a señales hormonales, metabólicas, neuronales e inflamatorias.

Existen cuatro tipos de tejido adiposo con diferencias fisiológicas: blanco, pardo, beige y rosado<sup>12</sup>. El blanco es el más abundante (representa el 10% del peso corporal en adultos sanos) y es esencial para el almacenamiento energético, mientras que el pardo y el beige están involucrados en la termogénesis<sup>13</sup>. El tejido adiposo rosado se diferencia durante el embarazo y la lactancia, y tiene características de tejido epitelial<sup>14</sup>.

La obesidad es un estado crónico de inflamación de bajo grado caracterizado por un exceso de grasa corporal. El tejido adiposo es el primer órgano afectado y,

posteriormente, uno de los que sostienen el estado inflamatorio debido a las funciones endocrinas que posee<sup>15</sup>. La obesidad es ahora una crisis sanitaria mundial que afecta aproximadamente el 13% de los adultos en todo el mundo<sup>16</sup>. Conduce al desarrollo de enfermedades metabólicas e inflamatorias caracterizadas por alteración de la homeostasis metabólica, deterioro de la función inmunitaria, estrés oxidativo y disfunción de múltiples compartimentos celulares<sup>17,18</sup>.

La hipertrofia y la hiperplasia de los adipocitos, especialmente en la región visceral y subcutánea superior del cuerpo, se asocia con resistencia a la insulina y acumulación de lípidos en el hígado y el músculo<sup>19</sup>. En la obesidad, el tejido adiposo se expande, lo que lleva a hipoxia, inflamación y fibrosis, afectando la función de los adipocitos y promoviendo la resistencia a la insulina<sup>20</sup>. Los componentes de la matriz extracelular pueden unirse a receptores celulares, causando la muerte de adipocitos, la inhibición de la formación de nuevos vasos sanguíneos y el aumento de macrófagos<sup>21</sup>. La hipoxia también induce una respuesta inflamatoria por macrófagos M1 y linfocitos T, aumentando las citocinas proinflamatorias<sup>22</sup>. La relación entre inflamación del tejido adiposo y disfunción metabólica es compleja y menos comprendida en los humanos en comparación con modelos animales<sup>23</sup>.

La obesidad está asociada con alteraciones en la función y en el número de las células del sistema inmunitario, tanto de la respuesta inmunitaria innata como de la adaptativa<sup>24</sup>. En el tejido adiposo de pacientes obesos se reemplaza la población de macrófagos M2, linfocitos T reguladores, linfocitos Th2 y linfocitos innatos tipo 2 por macrófagos M1, linfocitos Th1, Th17 y T CD8+, los cuales generan un estado proinflamatorio con la liberación de citocinas como las interleucinas (IL) 1 $\beta$ , 6 y 17, y el interferón gamma (IFN- $\gamma$ )<sup>20</sup> (Tabla 1). Estas adaptaciones inmunitarias también se observan en la circulación sanguínea, convirtiendo el proceso en una patología sistémica<sup>25</sup>. La activación crónica de las células proinflamatorias altera diversos procesos celulares y trae como consecuencia resistencia a la insulina, formación acelerada de la placa de ateroma y respuestas anormales ante infecciones y tumores<sup>22</sup>.

## **Alteraciones linfocitarias en la obesidad**

En modelos animales se ha observado que las concentraciones de linfocitos T en el tejido adiposo son de igual proporción para los subtipos Th1 y Th2, y cerca de la mitad son linfocitos T reguladores (Treg)<sup>26</sup>. En la obesidad cambia esta relación, incrementándose la

**Tabla 1.** Alteraciones inmunitarias en la obesidad

Tipo celular/mediador	Estado fisiológico	Estado en obesidad	Consecuencia clínica
Macrófagos	Predominio M2 antiinflamatorios	Cambio a M1 proinflamatorios	↑ TNF- $\alpha$ , IL-6 → resistencia a la insulina
Linfocitos T CD4+	Balance Th1/Th2	↑ Th1, Th17 ↓ Treg	Inflamación crónica, diabetes tipo 2
Linfocitos T CD8+	Escasos en tejido adiposo	↑ 3-4 veces	Infiltración de macrófagos
Células B	Reguladoras (IL-10, IgM)	↑ Células B proinflamatorias (IgG2c)	↑ Inflamación, resistencia a la insulina
Células NK, mastocitos, eosinófilos	Equilibrados	Alterados	Mayor inflamación, riesgo de infecciones y cáncer
Adipocinas	↑ Adiponectina, IL-10, IL-4	↑ Leptina, resistina, visfatina, TNF- $\alpha$ , IL-6	Disfunción metabólica, aterosclerosis

concentración de linfocitos Th1, que producen grandes cantidades de IFN- $\gamma$ , lo que induce la polarización de los macrófagos hacia un fenotipo M1<sup>27</sup>. También se ha observado un incremento en la concentración de linfocitos Th17, los cuales poseen un papel muy importante en la generación de resistencia a la insulina y la subsecuente aparición de diabetes tipo 2<sup>26,28</sup>.

Por otro lado, se ha demostrado una disminución en la concentración de linfocitos Treg, principalmente en el tejido adiposo abdominal, perpetuando el proceso proinflamatorio, ya que estas células tienen la importante función de mantener la polarización de los macrófagos hacia un fenotipo M2<sup>26,29</sup>.

En cuanto a los linfocitos T CD8+, en la obesidad existe un incremento de su concentración de hasta 3-4 veces. Las células T CD8+ rara vez están presentes en el tejido adiposo visceral en comparación con las células T CD4+. El tejido adiposo visceral de los pacientes obesos contiene una mayor cantidad de células T CD8+ con respecto al tejido adiposo subcutáneo, y más notablemente, la cantidad de células CD8+ se correlaciona positivamente con el índice de masa corporal (IMC) del sujeto; esta subpoblación de linfocitos promueve una mayor infiltración de macrófagos durante las primeras 8-10 semanas de recibir una dieta alta en grasas<sup>30,31</sup>.

En pacientes obesos existe una mayor concentración de células B en el tejido adiposo, que producen grandes cantidades de inmunoglobulinas (Ig) G2c. Estas inmunoglobulinas tienen diversos efectos sobre la respuesta inmunitaria, generando mayor polarización de los macrófagos a M1 y diferenciación de los linfocitos hacia una respuesta Th17, y contribuyen a la aparición de resistencia a la insulina<sup>32,33</sup>.

Los linfocitos B también desempeñan un papel importante en la activación de las células T asociada a la obesidad al presentar antígenos a las células T<sup>36</sup>. Sin embargo, las células B reguladoras y las células B-1 también se han asociado con la inhibición de la inflamación mediante la producción de IL-10 e IgM, respectivamente<sup>34</sup>.

### Adipocitocinas

La relación entre la obesidad y la inflamación crónica de bajo grado no se comprende del todo, pero se han propuesto diferentes mecanismos. Varios estudios sugieren que el tejido adiposo puede secretar más de 50 hormonas y moléculas de señalización, denominadas adipocinas<sup>35,36</sup>. Las adipocinas desempeñan un papel esencial en la inmunidad y en el metabolismo de la glucosa<sup>37</sup>.

Se ha descrito que el tejido adiposo de individuos delgados secreta adipocinas antiinflamatorias como IL-4, IL-10, IL-13, antagonista del receptor de IL-1, factor de crecimiento transformante beta, adiponectina y apelina<sup>36,38</sup>. Por el contrario, el tejido adiposo de los individuos obesos secreta predominantemente citocinas proinflamatorias como IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), resistina, visfatina, leptina, angiotensina II e inhibidor del activador del plasminógeno 1<sup>39</sup>.

Aún no se comprende del todo el aumento de la producción de citocinas en la obesidad. Sin embargo, se especula que existen mecanismos dentro de los adipocitos agrandados y cargados de lípidos responsables de mantener y restaurar la homeostasis energética en caso de ingesta excesiva de nutrientes<sup>40</sup>. Estos mecanismos reguladores actúan para controlar la producción local de citocinas y detener el

almacenamiento de lípidos dentro del adipocito hipertrofiado, lo que puede resultar problemático en estados de obesidad sostenida debido a una respuesta inflamatoria sistémica crónica<sup>41</sup>.

La leptina, una hormona secretada por el tejido adiposo, es crucial para regular el apetito y el equilibrio energético<sup>6</sup>. Aunque se encuentra en niveles altos en las personas obesas, esto no se traduce en una homeostasis energética efectiva, lo que indica resistencia a la leptina, cuyo mecanismo no se entiende por completo<sup>42</sup>. La resistencia a la leptina puede afectar negativamente el metabolismo de los lípidos y contribuir a la resistencia a la insulina<sup>43</sup>.

Por otro lado, la adiponectina, también producida por el tejido adiposo, está en niveles bajos en la obesidad, pero se asocia con la sensibilización a la insulina<sup>36,38</sup>. Los niveles de adiponectina están vinculados a la sensibilidad a la insulina en estudios tanto en humanos como en roedores<sup>38,44</sup>. En casos de lipodistrofia, la administración de leptina puede mejorar la sensibilidad a la insulina, sugiriendo un rol significativo de la leptina en la regulación metabólica<sup>42</sup>.

La leptina, la adiponectina y otras adipocinas como la resistina y la visfatina, junto a ciertas interleucinas y el TNF- $\alpha$ , están implicadas en la resistencia a la insulina<sup>39,45</sup>. Existen diversos biomarcadores relacionados con la obesidad, que incluyen marcadores de la homeostasis glucosa-insulina, biomarcadores del tejido adiposo, marcadores inflamatorios y biomarcadores ómicos<sup>46</sup>.

La resistina, en particular, es más abundante en roedores diabéticos-obesos y podría desempeñar un papel en el aumento de la glucosa plasmática<sup>47</sup>. Además, parece actuar como una adipocitocina proinflamatoria que se eleva en situaciones de esfuerzo físico intenso y se relaciona con la degradación del cartílago<sup>39</sup>.

La visfatina es otra adipocina clave. Es secretada por el tejido adiposo y los neutrófilos, tiene un efecto mimético de la insulina y está involucrada en la respuesta inflamatoria, la quimiotaxis y la producción de citocinas<sup>45</sup>. Sus niveles circulantes son altos en enfermedades inflamatorias y se correlacionan con la obesidad, especialmente la visceral, aunque la relación con la sensibilidad a la insulina es controvertida<sup>44,45</sup>.

## **Inflamación metabólica y microbiota intestinal**

La inflamación metabólica, considerada estéril, es influenciada por factores no infecciosos como el exceso

de lípidos en la dieta que causan lipotoxicidad en órganos metabólicos. El estrés del retículo endoplásmico y el estrés oxidativo son contribuyentes clave a esta inflamación, y la hipoxia en el tejido adiposo puede inhibir la producción de adipocinas antiinflamatorias<sup>18,19</sup>. El tejido adiposo es un gran productor de IL-6 en la obesidad<sup>39</sup>.

Por otro lado, la microbiota intestinal desempeña un papel en la inflamación y la disfunción metabólica a través de la disbiosis y la permeabilidad intestinal. La obesidad y los trastornos metabólicos están asociados con alteraciones en la microbiota y una barrera intestinal debilitada, permitiendo que las endotoxinas entren en circulación y provoquen inflamación<sup>20,40</sup>.

La secuenciación multiómica ha revelado la importancia de la microbiota intestinal en diversos trastornos, incluida la obesidad. Los ratones libres de gérmenes tienen menos grasa corporal que los convencionales, y al colonizarlos con microbios aumenta su grasa<sup>41</sup>. En los humanos, se ha observado que la obesidad está asociada con una diversidad bacteriana reducida y la presencia de cepas proinflamatorias<sup>40,46</sup>. Ciertas firmas microbianas incluso pueden influir en la recuperación de peso tras la dieta<sup>46</sup>.

Además, la interacción del microbioma y del tejido del huésped es crítica, y su ruptura puede llevar a consecuencias metabólicas negativas. Las dietas altas en grasas cambian el microbioma y aumentan la translocación de lipopolisacáridos, contribuyendo a la inflamación, la obesidad y la diabetes<sup>40,41</sup>. En los humanos, la permeabilidad intestinal aumentada y la translocación de productos bacterianos se han sugerido en la diabetes tipo 2 y en otras condiciones metabólicas<sup>46</sup>.

La homeostasis entre el epitelio intestinal y el microbioma se mantiene a través de mecanismos inmunitarios que promueven una respuesta tolerante, como los péptidos antimicrobianos y la IgA secretada, junto con un ambiente inmunitario equilibrado<sup>43</sup>. En personas con obesidad se han observado cambios anatómicos y funcionales en la barrera intestinal que conducen a un estado inmunitario más proinflamatorio, alterando la distribución de células Treg y aumentando las células proinflamatorias, como las T CD8<sup>+</sup><sup>26,31</sup>.

Las células inmunitarias intestinales, incluyendo células Th17 y células linfoides innatas, también contribuyen a la integridad de la barrera intestinal y previenen la translocación bacteriana y la inflamación sistémica<sup>26,28,43</sup>. Los estudios experimentales han mostrado que la alteración del microbioma puede proteger contra la obesidad inducida por la dieta y que los

péptidos antimicrobianos pueden mejorar la barrera intestinal y reducir la inflamación<sup>41,43</sup>.

Las interacciones huésped-microbioma están intrínsecamente ligadas a la salud metabólica. Se ha observado que la ruptura de la barrera intestinal conduce a una respuesta inmunitaria sistémica, evidenciada por la presencia de IgG específicas contra comensales en personas obesas diabéticas y en modelos animales<sup>46</sup>. Además, las citocinas IL-22 e IL-23 son cruciales para la regulación de péptidos antimicrobianos y el control de bacterias proaterógenas, protegiendo así contra la aterosclerosis y la inflamación intestinal<sup>40</sup>.

La dieta alta en grasas y la obesidad también alteran la producción de IL-22 e IL-17, citocinas importantes para la integridad intestinal y la respuesta inmunitaria<sup>28,41</sup>. La alteración del metabolismo del triptófano y la función de las células inmunitarias en la mucosa intestinal pueden contribuir a la endotoxemia y la disfunción metabólica, aunque la suplementación con IL-22 ha demostrado ser beneficiosa en modelos experimentales<sup>43</sup>.

Finalmente, se ha establecido que la endotoxemia, caracterizada por altos niveles de lipopolisacáridos en la sangre, es un factor clave en la promoción de enfermedades metabólicas como la obesidad y la diabetes tipo 2<sup>40,41</sup>. El tratamiento con antibióticos o probióticos ha mostrado efectos beneficiosos en revertir la disbiosis y reducir la inflamación asociada, reforzando la importancia de mantener la integridad de la barrera intestinal y un microbioma equilibrado para la salud metabólica<sup>43,46</sup>.

### Inflamación crónica de bajo grado y riesgo cardiovascular

La inflamación crónica de bajo grado es un rasgo común en enfermedades metabólicas como la obesidad, la diabetes tipo 2, la esteatosis hepática metabólica y la aterosclerosis<sup>18,19</sup>. Se caracteriza por una respuesta inflamatoria sostenida y niveles elevados de proteínas de fase aguda y citocinas. Los niveles altos de proteína C reactiva de alta sensibilidad se han asociado con un mayor riesgo cardiovascular, y se ha observado que las estatinas reducen la inflamación, lo cual es tan importante para prevenir la enfermedad arterial coronaria como lo es disminuir las lipoproteínas de baja densidad<sup>36</sup>.

El ensayo CANTOS subrayó el impacto negativo de la inflamación crónica en la aterosclerosis al demostrar que el bloqueo de la citocina IL-1 $\beta$  con canakinumab redujo significativamente los eventos cardiovasculares

en pacientes ya tratados con estatinas, vinculando esta reducción de eventos con disminuciones en la proteína C reactiva de alta sensibilidad y la IL-6<sup>39</sup>.

Además, se ha evidenciado que los perfiles proinflamatorios del microbioma intestinal pueden transferirse y exacerbar la inflamación sistémica y la aterosclerosis, mientras que ciertas bacterias pueden mejorar estas condiciones<sup>40,46</sup>. Sin embargo, las intervenciones dirigidas a citocinas específicas, como IL-1, no han reducido la incidencia de diabetes tipo 2 ni han tenido efectos a largo plazo en el control de la glucosa, sugiriendo la necesidad de más investigaciones sobre la relación entre inflamación, control glucémico y aterosclerosis<sup>41</sup>.

### Obesidad e inflamación en el cáncer

Un microambiente inflamatorio sostenido, caracterizado por un desequilibrio sistémico en los niveles hormonales y una sobreexpresión de citocinas y quimiocinas inflamatorias, favorece el desarrollo de tumores<sup>37,39</sup>. Varios estudios han asociado estrechamente la obesidad con al menos 13 tipos de cáncer, y el exceso de tejido adiposo representa un componente clave para el proceso de iniciación tumoral y de metástasis<sup>19,45</sup>.

Además, los pacientes obesos presentan un mayor riesgo de desarrollar un segundo cáncer independiente. Se sugiere que el estroma del adipocito maduro establece condiciones inflamatorias para la aparición de fenotipos de cáncer más agresivos y los procesos de vascularización de tumores sólidos<sup>38</sup>.

En estudios recientes de obesidad y resultados de la terapia celular adoptiva en tumores sólidos, la llamada «paradoja de la obesidad» describe un fenómeno en el cual la obesidad se asocia con un mayor riesgo de cáncer, pero una mejor supervivencia en pacientes tratados con inhibidores de puntos de control inmunitario<sup>42,46</sup>. Las investigaciones sugieren que los cambios biológicos debidos a la adiposidad, como las alteraciones en el metabolismo tumoral, el entorno inmunitario y la angiogénesis, pueden explicar esta paradoja<sup>44,45</sup>.

### Tejido adiposo e inmunidad frente a infecciones

El tejido adiposo desempeña un papel significativo en la inmunidad, albergando células T de memoria que pueden reactivarse en respuesta a infecciones, pues es rico en células T de memoria CD44<sup>+</sup><sup>22,28</sup>.

Los experimentos han mostrado que las células T CD8+ específicas de patógenos se dirigen a este tejido tras una infección, donde permanecen como reservorio inmunitario<sup>27</sup>. Además, las células T de memoria residentes en el tejido adiposo están enriquecidas en funciones relacionadas con los lípidos y podrían desempeñar un rol en las respuestas a las vacunas y a las infecciones en personas con obesidad<sup>26,31</sup>.

En modelos de ratones obesos, la infección por virus como el de la coriomeningitis linfocítica resulta en una respuesta inmunitaria más intensa en el tejido adiposo en comparación con ratones delgados, lo que sugiere que la obesidad podría afectar la inmunidad y la supervivencia después de la reinfección<sup>40</sup>.

Varios patógenos, incluidos parásitos y virus, infectan el tejido adiposo, y este tejido puede funcionar como reservorio para infecciones crónicas o latentes<sup>41</sup>. La infección viral del tejido adiposo puede llevar a una redistribución de leucocitos hacia un perfil más proinflamatorio, mientras que la inflamación en respuesta a infecciones parasitarias puede variar según el tipo de patógeno y el estado de salud del individuo<sup>42</sup>.

La obesidad puede alterar las respuestas inmunitarias al afectar factores como la abundancia de células T y el estrés oxidativo, influyendo así en las respuestas a las infecciones<sup>46,47</sup>. El papel inmunitario del tejido adiposo en este contexto aún requiere más investigación, pero su importancia en la respuesta del cuerpo a las infecciones y en la formación de la memoria inmunitaria está siendo cada vez más reconocida<sup>45</sup>.

Comprender cómo el sistema inmunitario del tejido adiposo combate las infecciones parasitarias o virales puede ser crucial en la terapéutica, especialmente en el contexto de la obesidad y sus complicaciones asociadas<sup>46</sup>.

## **Obesidad, dolor y osteoartritis**

La obesidad desempeña un papel complejo en el dolor relacionado con la osteoartritis, que va más allá de la sobrecarga mecánica articular. La disfunción del tejido adiposo, en especial el visceral, se asocia a un estado inflamatorio crónico de bajo grado (metainflamación) y contribuye significativamente al dolor mediante la producción de citocinas proinflamatorias y adipocinas (sobre todo leptina), y la activación del sistema inmunitario<sup>31,32</sup>.

Existen asociaciones, independientes del IMC, entre el dolor en la osteoartritis y factores como el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2 y la disbiosis intestinal. Estos elementos favorecen fenómenos de sensibilización periférica y central, que agravan la percepción del

dolor<sup>19,40</sup>. Además, los pacientes con obesidad presentan peor respuesta al tratamiento del dolor.

Desde un punto de vista práctico, esto permite que el reumatólogo considere a la obesidad más allá del IMC, poniendo énfasis en la distribución de la grasa (particularmente la abdominal) y en la composición corporal, lo que abre la posibilidad de intervenciones integrales. Estrategias como la pérdida de peso, la dieta y el ejercicio estructurado han mostrado una reducción significativa del dolor, incluso sin cambios radiográficos<sup>45</sup>. Asimismo, deben explorarse terapias farmacológicas dirigidas a la disfunción metabólica, como agonistas del GLP-1, metformina y ciertos antihipertensivos, que podrían tener beneficios adicionales sobre el dolor y la inflamación<sup>46</sup>.

## **Conexión entre metabolismo central y enfermedades reumáticas**

Existe una profunda relación entre el metabolismo sistémico, en especial el central (hipotalámico), y las enfermedades reumáticas. Más allá de los efectos periféricos conocidos de la inflamación sobre el metabolismo, se reconoce que el sistema nervioso central, y en particular el hipotálamo, desempeña un papel clave en la regulación de la inflamación y el equilibrio energético en enfermedades como la artritis reumatoide, el lupus, el síndrome de Sjögren y la osteoartritis<sup>33,34</sup>.

Uno de los hallazgos más relevantes es el papel del complejo proteína cinasa activado por monofosfato de adenosina (AMPK) hipotalámico, un sensor energético central que influye tanto en el metabolismo como en la inflamación. La disfunción de AMPK en el núcleo ventromedial del hipotálamo puede inducir pérdida de masa magra, termogénesis excesiva y empeoramiento del estado inflamatorio, como se ha demostrado en modelos experimentales de artritis reumatoide<sup>35</sup>.

Desde el punto de vista terapéutico, dirigir el tratamiento hacia mecanismos centrales de regulación metabólica, incluyendo AMPK, puede representar una estrategia innovadora en reumatología. La metformina, por su capacidad para activar a AMPK, muestra efectos antiinflamatorios y sinérgicos con el metotrexato en la artritis reumatoide, así como efectos protectores en modelos de osteoartritis y de síndrome de Sjögren<sup>34,35</sup>. Nuevas herramientas, como vesículas extracelulares dirigidas al hipotálamo, podrían permitir intervenciones más específicas<sup>46</sup>.

Además del tratamiento local de la inflamación, el manejo de la comorbilidad metabólica (obesidad, resistencia a la insulina) y la modulación del sistema

nervioso autónomo (incluyendo técnicas como la estimulación vagal) deben considerarse como parte integral del abordaje terapéutico del paciente reumático<sup>36</sup>.

## Conclusiones

La obesidad es mucho más que un simple exceso de tejido adiposo; constituye un estado de inflamación crónica de bajo grado que involucra una red compleja de interacciones de adipocitos, células inmunitarias, citocinas y factores metabólicos. El tejido adiposo, lejos de ser un reservorio pasivo de energía, actúa como un órgano endocrino e inmunitario capaz de modular la homeostasis sistémica. La evidencia acumulada demuestra que su disfunción contribuye a la resistencia a la insulina, a la progresión de la aterosclerosis, a la génesis de diversos tipos de cáncer y a la modulación del dolor en enfermedades musculoesqueléticas como la osteoartritis.

El entendimiento de los mecanismos que vinculan la obesidad y la inmunidad ha revelado que tanto la inmunidad innata como la adaptativa se ven profundamente alteradas. Los macrófagos, los linfocitos T y B, las células NK, los eosinófilos y los mastocitos experimentan una reprogramación funcional que favorece el predominio de fenotipos proinflamatorios, perpetuando la metainflamación. Además, la microbiota intestinal emerge como un actor central, conectando el metabolismo energético con la inflamación sistémica a través de metabolitos, permeabilidad intestinal y endotoxemia metabólica.

Estos hallazgos no solo ofrecen explicaciones fisiopatológicas, sino que también abren caminos terapéuticos. Estrategias como la pérdida de peso, la modulación farmacológica del metabolismo (p. ej., agonistas de GLP-1, metformina, inhibidores de citocinas) y el aprovechamiento de la microbiota mediante prebióticos o probióticos representan aproximaciones prometedoras. De igual manera, la identificación de biomarcadores derivados del tejido adiposo y de la inflamación crónica permite perfilar subgrupos de pacientes con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, metabólicas y reumáticas.

En este contexto, la obesidad debe entenderse y abordarse como una enfermedad inflamatoria inmuno-mediada con implicaciones multisistémicas.

## Mensajes clave

– El tejido adiposo es un órgano inmunitario activo, no solo un depósito de energía.

- La obesidad induce inflamación crónica de bajo grado que altera múltiples sistemas.
- Tanto la inmunidad innata como la adaptativa se reprograman hacia un perfil proinflamatorio.
- La microbiota intestinal y la endotoxemia metabólica son factores clave en la patogénesis.
- La obesidad se asocia con resistencia a la insulina, aterosclerosis, cáncer y dolor crónico.
- En el manejo clínico son necesarias intervenciones integrales (peso, metabolismo, microbiota).

## Financiamiento

El autor declara no haber recibido financiamiento para este estudio.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** El autor declara que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Referencias

1. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci.* 2017;13:851-63.
2. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6:399-409.
3. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:633-43.
4. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259:87-91.
5. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372:425-32.
6. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:85-97.
7. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320:C375-91.
8. Cox AJ, West NP, Cripps AW. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:207-15.
9. Sell H, Eckel J. Adipose tissue inflammation: novel insight into the role of macrophages and lymphocytes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13:366-70.

10. Zhao M, Wan M, Li Y, Zhou W, Peng L, Zhang J, et al. Inflammatory responses in the obese adipose tissue. *J Cell Physiol.* 2013;228:2069-75.
11. Khan IM, Perrard XYD, Brunner G, Lui H, Sparks LM, Smith SR, et al. Intermuscular and perimuscular fat expansion in obesity correlates with skeletal muscle T cell and macrophage infiltration and insulin resistance. *Int J Obes.* 2015;39:1607-18.
12. Kanneganti TD, Dixit VD. Immunological complications of obesity. *Nat Immunol.* 2012;13:707-12.
13. McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity.* 2014;41:36-48.
14. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:98-107.
15. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:415-45.
16. Wensveen FM, Valenti S, Sestan M, Turk Wensveen T, Poli B. The "Big Bang" in obese fat: events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. *Eur J Immunol.* 2015;45:2446-56.
17. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med.* 2012;18:363-74.
18. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:219-46.
19. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2011;121:2111-7.
20. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med.* 2009;15:930-9.
21. Winer S, Chan Y, Paltser G, Truong D, Tsui H, Bahrami J, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat Med.* 2009;15:921-9.
22. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med.* 2009;15:914-20.
23. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science.* 2013;339:172-7.
24. Mathis D. Immunological goings-on in visceral adipose tissue. *Cell Metab.* 2013;17:851-9.
25. Winer DA, Winer S, Shen L, Wadia PP, Yantha J, Paltser G, et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat Med.* 2011;17:610-7.
26. Han JM, Levings MK. Immune regulation in obesity-associated adipose inflammation. *J Immunol.* 2013;191:527-32.
27. Cipolletta D, Feuerer M, Li A, Kamei N, Lee J, Shoelson SE, et al. PPAR- $\gamma$  is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue Treg cells. *Nature.* 2012;486:549-53.
28. Fabbrini E, Cella M, McCartney SA, Fuchs A, Abumrad NA, Pietka TA, et al. Association between specific adipose tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals. *Gastroenterology.* 2013;145:366-74.
29. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Seo K, Yamashita H, Hosoya Y, et al. Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells, and blood vessels. *Diabetes.* 2007;56:1517-26.
30. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta.* 2007;380:24-30.
31. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:326-30.
32. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36:461-70.
33. Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol.* 2008;70:537-56.
34. Zhang X, Zhang G, Zhang H, Karin M, Bai H, Cai D. Hypothalamic IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell.* 2008;135:61-73.
35. Steinberg GR, Carling D. AMP-activated protein kinase: the current landscape for drug development. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18:527-51.
36. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:418-28.
37. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk. *Circ Res.* 2014;114:594-606.
38. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer — mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:455-65.
39. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-31.
40. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2008;3:213-23.
41. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.* 2014;63:1513-21.
42. Schieber AMP, Ayres JS. Metabolic adaptation to infections. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:671-83.
43. Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Adv Nutr.* 2016;7:66-75.
44. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:579-91.
45. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371:569-78.
46. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world — a growing challenge. *N Engl J Med.* 2007;356:213-5.
47. Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14:32-42.