

El tejido adiposo durante la enfermedad crítica y la paradoja de la obesidad

Héctor Romeo Vásquez-Revilla,* Eduardo Revilla-Rodríguez*

«La obesidad severa restringe los movimientos y maniobras del cuerpo... Los conductos de la respiración se obstruyen y no pasa el aire... Estos pacientes tienen riesgo de muerte súbita.»

Avicena (siglos X-XI)
El canon de la medicina

RESUMEN

El término «paradoja de la obesidad» se refiere a las observaciones realizadas en varios estudios clínicos donde se demuestra un efecto protector de la obesidad cuando se presenta en el curso de una enfermedad crítica. Existe sustento fisiológico que podría explicar este beneficio, relacionado con la actividad metabólica y cambios celulares que presenta el tejido adiposo en los pacientes críticos con obesidad. Sin embargo, hay controversia en cuanto a si se trata de cambios protectores o sólo de una respuesta adaptativa a la enfermedad; se ha argumentado que existen factores que pudieran contribuir a tener una percepción errónea de este fenómeno, como la mala selección del diseño de las investigaciones, la carencia de escalas para valorar la severidad en los individuos obesos, lo inespecífico de las medidas antropométricas, entre otros. El objetivo del presente trabajo es revisar la información disponible sobre la función del tejido adiposo durante la enfermedad crítica y del sujeto con obesidad en la UCI.

Palabras clave: Tejido adiposo, obesidad, enfermedad crítica, UCI.

SUMMARY

The term «obesity paradox» refers to the observations made in several clinical studies where a protective effect of obesity is demonstrated when it presents in the course of a critical illness. There are physiological bases that could explain this benefit, related to the metabolic activity and cellular changes that adipose tissue presents in critically ill patients with obesity. However, there is controversy as to whether changes are protective or only an adaptive response to the disease; it has been argued that there are factors that could contribute to have a wrong perception of this phenomenon, such as poor choice of the study design, a lack of scales to assess the severity in obese patients, nonspecific anthropometric measurements, among others. The aim of this paper is to review the available information on the role of adipose tissue during critical illness and obese patients in the ICU.

Key words: Adipose tissue, obesity, critical illness, ICU.

RESUMO

O termo «paradoxo da obesidade» refere-se às observações feitas em vários estudos clínicos em que se demonstrou um efeito protetor da obesidade quando apresentado durante uma doença grave. Existe uma base fisiológica que poderia explicar este benefício relacionado com a atividade metabólica e alterações celulares que apresentam o tecido adiposo em pacientes obesos graves. No entanto, existe uma controvérsia se se trata de mudanças de proteção ou uma resposta adaptativa à doença, argumentando que existem fatores que podem contribuir para ter uma percepção equivocada deste fenômeno, como a má seleção do desenho dos estudos, falta de escalas para avaliar a gravidade em pacientes obesos, medidas antropométricas inespecíficas, entre outros. O objetivo deste artigo é revisar a informação disponível sobre a função do tecido adiposo durante a doença crítica e dos pacientes obesos na UTI.

Palavras-chave: Tecido adiposo, obesidade, doença grave, UTI.

INTRODUCCIÓN

El individuo críticamente enfermo con obesidad requiere un conocimiento claro de los cambios fisiológicos subyacentes y las complicaciones, lo cual es esencial para un apropiado manejo y la obtención de resultados satisfactorios. En la población general, la obesidad está asociada con un incremento en la mortalidad, relacionado con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. El término «paradoja de la obesidad» se refiere a las observaciones realizadas en varios estudios clínicos donde se demuestra un efecto protector de la obesidad cuando se presenta en el curso de una enfermedad crítica.¹⁻⁴

La etiología de esta presunta paradoja no ha sido establecida claramente. Investigaciones recientes sugieren que las células del tejido adiposo pudieran mediar respuestas a corto plazo que podrían tener efectos benéficos en respuesta a la sepsis u otras situaciones de estrés no relacionadas con sus efectos deletéreos en la salud durante la enfermedad crónica. El tejido adiposo es una variedad especializada de tejido conjuntivo que tradicionalmente ha sido visto como un tejido inerte cuya función principal consiste en almacenar grasas o lípidos; estas reservas de energía protegen al organismo de las bajas temperaturas y durante la respuesta al trauma.⁵ En la actualidad, este concepto ha cambiado, pasando de ser un simple reservorio de energía a un órgano que participa de manera activa en los procesos endocrinos e inflamatorios del organismo. En las dos últimas décadas se ha discutido la participación del tejido adiposo como un tejido dinámico que regula el metabolismo, la respuesta inflamatoria, la coagulación y la sensibilidad a la insulina,⁶ todos ellos elementos fundamentales durante la evolución de los sujetos críticamente enfermos (Cuadro I). El objetivo del presente trabajo es revisar la información disponible sobre la función del tejido adiposo durante la enfermedad crítica y de la persona con obesidad en la UCI.

Cambios en la morfología del tejido adiposo durante la enfermedad crítica

En individuos sanos, el tejido adiposo se encuentra distribuido en todo el cuerpo en grandes depósitos localizados a nivel subcutáneo alrededor de los músculos, nalgas, abdomen y vísceras. El tejido adiposo

* Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca (HRAEO).

Recepción: 21/12/2015. Aceptación: 19/03/2016

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/medicinacritica>

Cuadro I. Cambios en el tejido adiposo durante la enfermedad crítica.

Cambios en la morfología

- a) Hiperplasia
Disminución del tamaño y aumento en el número de los adipocitos, e incremento en la capacidad de almacenamiento
- b) Depósito de macrófagos M2
Aumenta la liberación de IL-10 e inhibe la producción de IFN- γ

Cambios en la función endocrina

- a) Adipocinas
Incremento en los niveles de leptina y disminución en los niveles de adiponectina
- b) Citoquinas
Disminuyen los niveles de IL-6 y TNF- α

Cambios en la función hemostática

- a) Fibrinógeno, factor VII, factor VIII, factor de Von Willebrand y PAI-1
Incrementan sus concentraciones en la fase aguda

Abreviaturas: IL-10 = Interleucina 10, IFN- γ = Interferón gamma, IL-6 = Interleucina 6, TNF- α = Factor de necrosis tumoral alfa, PAI-1 = Inhibidor de la activación del plasminógeno-1.

está formado por adipocitos o células adiposas en 30 a 70% y un componente estroma-vascular que contiene células precursoras o preadipocitos, células madre mesenquimatosas, pequeños vasos sanguíneos y tejido nervioso.^{5,6} Los adipocitos, con un tamaño de 10 a 200 micras, contienen una vacuola lipídica que representa 95% del peso celular y desplaza al resto de las organelas hacia la periferia.⁵

Se han documentado cambios significativos en el tejido adiposo durante la enfermedad crítica a los pocos días o semanas del ingreso a las unidades de cuidados intensivos (UCI), independientemente del inicio del soporte nutricional. Estudios en animales han demostrado una disminución en el tamaño de los adipocitos en el curso de una enfermedad grave, mientras que el peso total de las reservas de tejido adiposo se mantiene sin cambios, lo cual sugiere un incremento en el número de adipocitos (hiperplasia).^{7,8} El aumento en el número de adipocitos nuevos, pequeños y funcionales incrementa la capacidad del tejido adiposo para almacenar el excedente energético en forma de triglicéridos y mantener un estado metabólico estable.⁹ Marques y sus colaboradores⁹ demostraron que los adipocitos se someten a cambios morfológicos en los pacientes críticos, lo que resulta en adipocitos más pequeños, con incremento en la producción de glucosa y aumento de la capacidad de almacenamiento de lípidos. En biopsias obtenidas de individuos críticos se observa también una acumulación en el tejido adiposo de macrófagos M2, los cuales son activados por acción de las IL-4 e IL-13, secretan niveles elevados de IL-10 antiinflamatoria e inhiben la producción de interferón gamma (IFN- γ); esta acumulación de macrófagos se observa en otros órganos, como el hígado y los pulmones.¹⁰ Estos cambios observados en los sujetos críticos podrían sugerir un efecto protector durante el curso de la enfermedad.

Función endocrina del tejido adiposo en la enfermedad crítica

Secreción de adipocinas

El tejido adiposo sintetiza un gran número de proteínas de modo paracíntico, endocrino y autocrino relacionadas con el metabolismo. Estas proteínas se conocen como adipocinas; se han descrito más de 50 de ellas. La leptina y la adiponectina han sido las más estudiadas, aunque no se ha determinado su función exacta en el contexto del enfermo grave.⁶

La leptina es una hormona con un peso de 16 kDa, que se expresa primordialmente en los adipocitos y se encuentra reducida durante el ayuno y en personas con un índice de masa corporal (IMC) menor a 25. Se ha demostrado que la hiperleptinemia induce señales inflamatorias que tienen efectos sobre la respuesta inmune, principalmente en los linfocitos Th1; además, propicia el ingreso de colesterol a los macrófagos, lo cual contribuye al estado inflamatorio durante la obesidad.¹⁰ En condiciones de estrés, se observa un incremento de la producción de leptina, que se produce de manera concomitante con el incremento de los glucocorticoides. Bornstein y su grupo encontraron que los individuos críticamente enfermos que sobrevivieron a la sepsis tenían concentraciones plasmáticas tres veces más altas de leptina en comparación con los sujetos que fallecieron.^{11,12} Sin embargo, los estudios parecen ser contradictorios. En algunas investigaciones realizadas en pacientes críticos que mostraban niveles altos de leptina al ingreso a la UCI, se observó que estos disminuyeron durante una fase más prolongada de la enfermedad. Por el contrario, otros trabajos en personas críticamente enfermas describen niveles anormalmente bajos o normales de leptina en la fase aguda de la enfermedad, y normales o elevados en la fase prolongada de la enfermedad. Estas diferencias podrían ser explicadas por la severidad de la infección, el IMC, el estado nutricional previo y el tiempo de estancia en la UCI, los cuales podrían modificar los niveles circulantes de leptina.¹²

La adiponectina es la adipocina más abundante: representa 0.01% de las proteínas plasmáticas totales; es conocida como AdipQ o proteína adipocítica relacionada al complemento, y es secretada específicamente en el tejido adiposo en grandes cantidades; tiene un peso de 30kDa.^{12,13} En los humanos se ha determinado que las concentraciones de adiponectina se reducen al aumentar la obesidad, siendo más dramática su caída en las mujeres. La adiponectina está involucrada en el metabolismo de lípidos y glucosa, la homeostasis vascular y la función inmune.¹⁴ La adiponectina sensibiliza la insulina, estimula la señalización de la misma, disminuye la producción de la glucosa hepática y aumenta la captación de glucosa y la oxidación de ácidos grasos. Los

bajos niveles de adiponectina durante la fase aguda de la enfermedad podrían estar relacionados con un aumento en la producción de citocinas, tales como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), inhibidor de la activación del plasminógeno-1 (PAI-1), para las cuales se ha demostrado un efecto inhibidor sobre su secreción. Por lo anterior, la adiponectina podría tener efectos benéficos durante la enfermedad crítica al disminuir la activación endotelial y la respuesta inflamatoria. Estudios realizados en pacientes críticos han mostrado una relación entre la presencia de hipoadiponectinemia y las complicaciones relacionadas con la sepsis, aunque esta podría sólo reflejar la severidad de la enfermedad.¹⁵

Existen otras adiponectinas como la visfatin, omentina y apelina que son secretadas por diversos componentes del tejido adiposo; sin embargo, se desconoce su expresión, regulación y su participación durante el estado crítico.^{5,6,12}

Secreción de citocinas

La participación del tejido adiposo en la secreción de las citocinas durante la enfermedad crítica no ha sido aclarada; algunas de las más estudiadas son la (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

La IL-6 es una citocina de 22 a 27 kDa secretada por una gran cantidad de células, entre las que destacan macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, adipocitos, e incluso, el músculo esquelético; su expresión es mayor en los adipocitos de la grasa visceral que en los periféricos. Su síntesis se lleva a cabo en 90% en las células del tejido adiposo distintas al adipocito (linfocitos T), y su expresión es mayor en los individuos obesos.^{5,6,12,14} En los sujetos con obesidad y sobrepeso, se han reportado concentraciones plasmáticas bajas de IL-6.

El TNF- α es una proteína con un peso molecular de 17 kDa; no sólo es secretada por el tejido adiposo, sino que también actúa sobre él gracias a receptores tipo I y tipo II expresados en los adipocitos disminuyendo la captación de ácidos grasos no esterificados en la circulación, además de tener efectos negativos en los receptores de insulina, lo que genera resistencia e inhibe la lipólisis.^{5,6,12,14}

Durante los procesos inflamatorios, los macrófagos y adipocitos son sensibles a diversos agentes infecciosos mediante los receptores tipo *Toll* de lipopolisacáridos, lo que propicia una mayor autoactivación para poder responder de manera enérgica ante agresiones externas, liberando a la circulación sistémica citocinas como TNF- α , PAI-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, factor de crecimiento de los hepatocitos, factor de complemento B, D, C3, prostaglandina E2 y adipocinas.⁵ El TNF- α y la IL-6 actúan en los adipocitos activando vías de señalización

intracelulares que incrementan aún más la síntesis de citocinas inflamatorias y quimioatrayentes que captan células T y macrófagos, favoreciendo la migración al tejido adiposo por estas células inflamatorias y perpetuando así la inflamación; el resultado es una mayor expresión de citocinas inflamatorias por parte del tejido adiposo durante la obesidad.^{5,6}

Sin embargo, en personas críticamente enfermas con obesidad con estancia prolongada en la UCI, las biopsias de tejido adiposo expresaron bajos niveles de TNF- α , altos niveles de citocina antiinflamatoria IL-10 y una mayor expresión de macrófagos M2, los cuales, a diferencia de los M1, tienen mayores propiedades antiinflamatorias.⁹ Lo anterior hace suponer que durante la fase aguda de la enfermedad, el tejido adiposo produce predominantemente citocinas proinflamatorias y factores quimiotácticos, mientras que en la fase prolongada de la enfermedad, los macrófagos del tejido adiposo tienen una respuesta predominantemente antiinflamatoria.¹² El mecanismo por el cual se produce este cambio en expresión de los macrófagos M1 a los M2 puede estar relacionado con el incremento en la producción de IL-4, IL-13, IL-10, glucocorticoides y factor estimulante de colonias de macrófagos (GM-CSF).^{9,12}

Función hemostática del tejido adiposo durante la enfermedad crítica

Las personas con obesidad presentan cambios en el sistema de coagulación y fibrinológico. El PAI-1 es secretado por diversas células, dentro de las cuales se encuentra el tejido adiposo; como su nombre lo indica, impide la formación del trombo al inhibir el factor activador del plasminógeno.⁵ Las personas obesas tienen concentraciones mayores de fibrinógeno, factor VII, factor VIII, factor de Von Willebrand, PAI-1 y aumento en la adhesividad plaquetaria que los sujetos delgados.¹⁶

Durante la enfermedad crítica, se producen cambios en la hemostasia y en la fibrinólisis a través de diversos mecanismos, como un estado inflamatorio aumentado, con los consecuentes aumentos en el fibrinógeno, resistencia a la insulina y disfunción endotelial (factores de Von Willebrand y VII), y por la regulación de la producción de PAI-1 por el tejido adiposo o por efecto de citocinas, hormonas y factores de crecimiento.^{5,12,14,15} Sin embargo, su impacto en la evolución de la enfermedad durante el estado crítico no ha sido establecido.

Obesidad en los enfermos críticamente enfermos

A nivel mundial, se enfrenta una crisis de salud pública a causa de la obesidad y el sobrepeso. La prevalencia de pacientes obesos ingresados en las UCI también está aumentando rápidamente y plantea retos impor-

tantes. En un estudio realizado en nuestra unidad,¹⁷ los individuos críticamente enfermos ingresados a la UCI presentaron sobrepeso y obesidad en 37.4% y 40.6%, respectivamente, lo cual es muy similar a lo reportado en las UCI en Estados Unidos, donde se menciona una prevalencia de obesidad superior a 40% en las personas ingresadas.³ Las investigaciones clínicas que evalúan la relación entre obesidad y mortalidad muestran resultados dispares: mientras que algunos trabajos muestran un aumento en la mortalidad, otros no muestran relación o, incluso, refieren disminución en la misma.

Los estudios iniciales llevados a cabo en pacientes críticos con obesidad reportaron un incremento en la mortalidad. Ali El-Solh y sus colegas¹⁸ publicaron una investigación retrospectiva que evaluó a 117 individuos con obesidad mórbida ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$) y encontró un incremento en el riesgo de mortalidad y morbilidad en los sujetos obesos comparados con los no obesos. Trabajos más recientes han reportado disminución de la mortalidad en el grupo de personas obesas. Akinnusi y su equipo² realizaron un metaanálisis en 15,347 pacientes no obesos y obesos, y no hallaron diferencia significativa en cuanto a la mortalidad, pero al hacer el análisis por subgrupos, se observó una menor mortalidad en los individuos obesos (con IMC entre 30-39.9 kg/m^2) que en los no obesos ($p < 0.0001$). Memtsoudis y sus colaboradores¹⁹ dieron a conocer un metaanálisis en sujetos con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) posterior a un evento quirúrgico, el cual sugiere que las personas con un $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ tuvieron un decremento en la mortalidad hospitalaria comparados con los pacientes con peso normal. En el metaanálisis realizado por Oliveros y su grupo²⁰ se compararon los distintos grupos de IMC con el grupo de individuos con peso normal, y se reportó una menor mortalidad en el grupo con sobre peso ($p = 0.01$) y en el grupo de sujetos obesos ($p = 0.03$), pero con una elevada heterogeneidad. Abhyankar y sus colegas²¹ compararon a personas no obesas y con obesidad, y registraron una mejoría de la supervivencia a 30 días en los pacientes con obesidad (43 versus 26%). Este fenómeno se ha reportado en grupos especiales de individuos, como los sujetos sépticos.²²

Por otro lado, algunos estudios no han encontrado una significativa influencia de la obesidad en la mortalidad. En 2011, una investigación multicéntrica internacional no halló asociación significativa en cuanto a la supervivencia entre personas con obesidad en comparación con los pacientes con peso normal, pero sí en cuanto al tiempo de ventilación mecánica y días de estancia en la UCI.⁴ En el trabajo llevado a cabo en nuestra unidad, no se encontró relación entre obesidad y mortalidad en individuos críticamente enfermos con obesidad durante la estancia en la UCI y a 30 días, pero sí mayor tiempo de estancia en la UCI y más requerimientos de ventilación mecánica.¹⁷

Factores que pueden explicar la paradoja de la obesidad

La evidencia existente que apoya que el paciente crítico con obesidad tiene la misma mortalidad (o incluso, menor) comparado con los sujetos no obesos puede ser explicada mediante varios factores (*Cuadro II*).

Factores relacionados con el estado nutricional

Es posible que las personas con obesidad y sobre peso tengan una mayor cantidad de reservas energéticas durante la enfermedad crítica, lo cual podría explicar la reducción en la mortalidad en individuos obesos que se observa en patologías como la insuficiencia cardiaca crónica, la insuficiencia renal crónica, neoplasias malignas y VIH/SIDA.¹⁶ Por otro lado, los cambios que se presentan en el tejido adiposo durante la enfermedad crítica podrían actuar de manera protectora. En la enfermedad crítica, la leptina actúa como moduladora de la respuesta inmune y los niveles más bajos de adiponectina en las etapas iniciales de la respuesta al estrés podrían favorecer una respuesta antiinflamatoria.⁶⁻¹⁵ Por lo tanto, los pacientes obesos podrían beneficiarse de su perfil endocrino durante la enfermedad grave.

Factores relacionados con la atención médica

En el estudio realizado por Wacharasint y su equipo,²³ examinaron una cohorte de sujetos con choque séptico y observaron una reducción en la mortalidad en las personas obesas, incluyendo el subgrupo de individuos con obesidad mórbida. Durante la evaluación, se pudo observar que la mayor parte de los intensivistas usó dosis estándar de líquidos y vasopresores no ajustadas al peso del paciente, lo cual pudo llevar a que los sujetos obesos recibieran cantidades menores de líquidos durante la reanimación.²⁴ La reanimación excesiva y los balances positivos son un factor que impacta en la mortalidad, lo cual podría generar una falsa percepción de un efecto protector de la obesidad. Otras teorías plan-

Cuadro II. Factores que explican la paradoja de la obesidad en el paciente crítico.

Factores relacionados con el estado nutricional

Mayores reservas energéticas

Efecto protector del tejido adiposo

Factores relacionados con la atención médica

Reanimación menos agresiva y balances menos positivos

Ingreso más temprano a la UCI

Factores relacionados con la estimación de la gravedad

Ausencia de escalas de severidad adaptadas al individuo obeso

Factores relacionados con la evaluación de la obesidad

Modificación del IMC y peso por los cambios corporales e hidratación en la fase aguda

Abreviaturas: UCI = Unidad de cuidados intensivos, IMC = Índice de masa corporal.

tean que este grupo especial de personas recibe una mayor atención, pues son admitidas de manera temprana a la UCI debido al temor a sus complicaciones; en consecuencia, podrían ser ingresadas en condiciones menos graves y presentar mejores resultados.²⁴

Factores relacionados con la estimación de la gravedad

Las escalas de severidad más frecuentemente utilizadas en las UCI no se encuentran adaptadas para el individuo obeso. El IMC no es utilizado en las escalas de APACHE II o III, SAPS II y SOFA. En los pacientes obesos con una alta prevalencia de hipoventilación, un proceso infeccioso leve podría dar lugar a modificaciones significativas del gradiente alveolo-arterial y aumentar de manera importante el puntaje APACHE II. Lo mismo podría ocurrir con una sobreestimación de la disfunción renal debido a bajos flujos urinarios en algunos sujetos obesos.²⁵ Por ello, sería necesario establecer escalas de severidad más adaptadas a las personas obesas para establecer un real efecto protector de la obesidad en el paciente crítico.

Factores relacionados con la evaluación de la obesidad

Aunque el IMC es el estándar para el diagnóstico de obesidad, los investigadores han sugerido que la forma en que medimos la obesidad en los individuos críticos no es la más adecuada y puede explicar mucho de los resultados observados.²⁶ Es decir, la utilización del peso medido y el IMC pueden no reflejar con exactitud el riesgo de complicaciones en los individuos obesos. Los cambios corporales y la evolución del estado de hidratación de los sujetos modificarían este tipo de variables para establecer el seguimiento y pronóstico en los pacientes críticos.²⁷

CONCLUSIONES

El término «paradoja de la obesidad» ha sido utilizado para describir la mejoría en la supervivencia en los enfermos críticos con obesidad cuando se comparan con los no obesos. Aun con la evidencia actual, existe controversia sobre el potencial efecto benéfico que podría tener la obesidad en la supervivencia para el individuo en la UCI. Existe sustento fisiológico para explicar este efecto benéfico, relacionado con la actividad metabólica y cambios celulares en los pacientes críticos con obesidad. Sin embargo, se cuestiona en la actualidad si se trata de cambios protectores o sólo de una respuesta adaptativa a la enfermedad. Se ha argumentado que existen factores que podrían contribuir a tener una percepción errónea de este fenómeno, como la mala

selección del diseño de los estudios, la carencia de escalas para valorar la severidad en las personas obesas, lo inespecífico de las medidas antropométricas, entre otros. Por ello, se requiere de un mayor número de investigaciones que incluyan poblaciones más amplias y mejores marcadores que permitan resolver este enigma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Slynkova K, Mannino D, Martin G, Morehead RS, Doherty DE. The role of body mass index and diabetes in the development of acute organ failure and subsequent mortality in an observational cohort. *Crit Care*. 2006;10(5):R137.
2. Akinnusi ME, Pineda LA, El-Sohi AA. Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: A meta-analysis. *Crit Care Med*. 2008;36:151-158.
3. Hogue CW Jr, Stearns JD, Colantuoni E, Robinson KA, Stierer T, Mitter N, et al. The impact of obesity on outcomes after critical illness: a meta-analysis. *Intensiv Care Med*. 2009;35(7):1152-1170.
4. Martino JL, Stapleton RD, Wang M, Day AG, Cahill NE, Dixon AE, et al. Extreme obesity and outcomes in critically ill patients. *Chest*. 2011;140:1198-1206.
5. Pérez M. El adipocito como órgano endocrino. Implicaciones fisiológicas y terapéuticas. *Rev Med*. 2007;15:225-242.
6. Gutiérrez J, Velásquez M, Prieto B. El tejido adiposo como órgano maestro en el metabolismo. *Rev Endocrinol Nutr*. 2011;19(4):154-162.
7. Wade C. Adipose tissue alterations in critical illness: a paradox as to patient outcomes. *Crit Care*. 2013;17:188.
8. Plank LD, Hill GL. Similarity of changes in body composition in intensive care patients following severe sepsis or major blunt injury. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;904:592-602.
9. Marques M, Perre S, Aertgeerts A, Derde S, Güiza F, Casaer MP, et al. Critical illness induces nutrient-independent adipogenesis and accumulation of alternatively activated tissue macrophages. *Crit Care*. 2013;17:R193.
10. Flores J, Rodríguez E, Rivas S. Consecuencias metabólicas de la alteración funcional del tejido adiposo en el paciente con obesidad. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2011;74(3):157-165.
11. Bornstein SR, Licinio J, Tauchnitz R, Engelmann L, Negrão AB, Gold P, et al. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:280-283.
12. Marques MB, Langouche L. Endocrine, metabolic and morphologic alterations of adipose tissue during critical illness. *Crit Care Med*. 2013;41(1):317-325.
13. Nava C, Guerra A, Mendoza G, Flores A, Nava A. Las adipocinas como mediadores en la inflamación y el sistema inmune. *Residente*. 2013;8(3):97-105.
14. Prins J. Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16(4):639-651.
15. Teoh H, Quan A, Bang KW, Wang G, Lovren F, Vu V, et al. Adiponectin deficiency promotes endothelial activation and profoundly exacerbates sepsis-related mortality. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295(3):E658-664.
16. López F, Cortés M. Obesidad y corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(2):140-149.
17. Vásquez H, Revilla E, Terrazas V. Mortalidad en el paciente críticamente enfermo con obesidad. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2015;29(2):93-98.
18. El-Sohi A, Sikka P, Bozkanat E, Jaafar W, Davies J. Morbid obesity in the medical ICU. *Chest*. 2001;120:1989-1997.
19. Memtsoudis SG, Bombardieri AM, Ma Y, Walz JM, Chiu YL, Mazumdar M. Mortality of patients with respiratory insufficiency and adult respiratory distress syndrome after surgery: the obesity paradox. *J Intensive Care Med*. 2012;27(5):306-311.
20. Oliveros H, Villamor E. Obesity and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity*. 2008;16:515-521.

21. Abhyankar S, Leishear K, Callaghan FM, Demner-Fushman D, McDonald CJ. Lower short- and long-term mortality associated with overweight and obesity in a large cohort study of adult intensive care unit patients. *Crit Care*. 2012;16(6):R235.
22. Arabi YM, Dara SI, Tamim HM, Rishu AH, Bouchama A, Khedr MK, et al. Clinical characteristics, sepsis intervention and outcomes in the obese patients with septic shock: an international multicenter cohort study. *Crit Care*. 2013;17:R72.
23. Wacharasint P, Boyd J, Russell J, Walley K. One size does not fit all in severe infection: obesity alters outcome, susceptibility, treatment, and inflammatory response. *Crit Care*. 2013;17:R122.
24. Rattan R, Nasraway SA Jr. Separating wheat from chaff: examining the obesity paradox in the critically ill. *Crit Care*. 2013;17:168.
25. De Jong A, Jung B, Chanques G, Jaber S, Molinari N. Obesity and mortality in critically ill patients. Another case of the Simpson paradox? *Chest*. 2012;141(6):1637-1638.
26. Venkatram S, Rapaka V, Anwer M, Diaz G. Body mass index have no effect in hospital mortality or intensive care outcomes in an inner city population. *Int Med Inside*. 2013; 1:1.
27. Montejo J, Culebras J, García A. Recomendaciones para la valoración nutricional en el paciente crítico. *Rev Med Chile*. 2006;134:1049-1056.

Correspondencia:

Héctor Romeo Vásquez-Revilla
Aldama sin número,
Paraje El Tule,
San Bartolo Coyotepec, 71256, Oaxaca, México.
Tel: (951) 5018080, ext. 1150
E-mail: hromeo81@hotmail.com
hectorromeovasquez@gmail.com