

Revisión

MACRÓFAGOS Y COLÁGENO EN LA EXPANSIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO: MECANISMOS CELULARES, DIFERENCIAS SEXUALES Y OPORTUNIDADES TERAPÉUTICAS

Reyna-Villasmil E.⁽¹⁾ *; Mejia-Montilla J.⁽²⁾

¹ Departamento de investigación aplicada. Biomedical Advancements and Life-Saving Care Knowledge (Balck), Zurich, Suiza.

² Departamento de datos y análisis clínico. Biomedical Advancements and Life-Saving Care Knowledge (Balck), Zurich, Suiza.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 25 de julio de 2025

Revisión: 25 de mayo de 2026

Aceptado: 16 de julio de 2026

Palabras clave:

Tejido adiposo
Macrófagos
Inflamación
Colágeno
Obesidad

Key words:

Adipose tissue
Macrophages
Inflammation
Collagen
Obesity

RESUMEN

El tejido adiposo juega un papel crucial en la regulación del metabolismo y la homeostasis energética. La acumulación de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular en condiciones de obesidad está relacionada con un estado inflamatorio que compromete la funcionalidad del tejido. Los macrófagos, en particular, son clave en el proceso, pueden polarizarse hacia un fenotipo inflamatorio o antiinflamatorio. La sobreexpresión de factores como el HIF-1 α en el contexto de la obesidad contribuye a la fibrosis del tejido adiposo y al deterioro de su plasticidad. Además, las diferencias entre sexos en la composición y actividad de los macrófagos pueden influir en la susceptibilidad a trastornos metabólicos. Las estrategias terapéuticas que buscan modular la función de los macrófagos y restaurar el equilibrio en la matriz extracelular son prometedoras. Estas pueden incluir el uso de antiinflamatorios y agentes antifibróticos destinados a reducir la inflamación y mejorar la respuesta insulínica. Entender la interacción entre el tejido adiposo, los macrófagos y la matriz extracelular es esencial para desarrollar enfoques más efectivos en el tratamiento de la obesidad y sus complicaciones asociadas. El objetivo de esta revisión fue analizar los mecanismos celulares y moleculares que regulan la interacción entre macrófagos y colágeno durante la expansión del tejido adiposo, evaluando su impacto en la homeostasis metabólica, las diferencias sexuales en su comportamiento y las implicaciones terapéuticas en la obesidad.

ABSTRACT

Adipose tissue plays a crucial role in regulating metabolism and energy homeostasis. The accumulation of collagen and other extracellular matrix components under obesity conditions is associated with an inflammatory state that impairs tissue functionality. Macrophages are key players in this process and can polarize toward either a pro-inflammatory or anti-inflammatory phenotype. Overexpression of factors such as HIF-1 α in the context of obesity contributes to adipose tissue fibrosis and the deterioration of its plasticity. Moreover, sex differences in macrophage composition and activity may influence susceptibility to metabolic disorders. Therapeutic strategies aimed at modulating macrophage function and restoring balance in the extracellular matrix show promise. These may include the use of anti-inflammatory and antifibrotic agents designed to reduce inflammation and improve insulin response. Understanding the interaction among adipose tissue, macrophages, and the extracellular matrix is essential for developing more effective approaches to treat obesity and its associated complications. The aim of this review was to analyze the cellular and molecular mechanisms regulating the interaction between macrophages and collagen during adipose tissue expansion, evaluating their impact on metabolic homeostasis, sex differences in behavior, and therapeutic implications in obesity.

INTRODUCCIÓN

La obesidad, cuya prevalencia continúa aumentando a nivel mundial, representa un factor de riesgo fundamental para una variedad de trastornos metabólicos, como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer. Esta realidad destaca la necesidad de profundizar en los mecanismos celulares y moleculares subyacentes a estas patologías⁽¹⁾. El tejido adiposo (TA), que durante mucho tiempo se consideró como un depósito de energía, se reconoce hoy como un órgano endocrino activo, con un papel clave en la regulación de procesos metabólicos e inflamatorios a nivel sistémico. Dentro de este entorno dinámico, los macrófagos y el colágeno, principal componente estructural de la matriz extracelular (ME), desempeñan funciones cruciales, especialmente durante la expansión del TA que acompaña al desarrollo de la obesidad⁽²⁾. El objetivo de esta revisión fue analizar los mecanismos celulares y moleculares que regulan la interacción entre macrófagos y colágeno durante la expansión del tejido adiposo, evaluando su impacto en la homeostasis metabólica, las diferencias sexuales en su comportamiento y las implicaciones terapéuticas en la obesidad.

METODOLOGÍA

La selección de la literatura para esta revisión narrativa se ejecutó mediante el rastreo en la base de datos PubMed. Dicha búsqueda empleó términos controlados del vocabulario MeSH acoplados con los operadores booleanos ("Macrophages" OR "Adipose Tissue Macrophages") AND ("Collagen" OR "Extracellular Matrix Remodeling") AND ("Obesity" OR "Insulin Resistance"). En cuanto a los criterios de inclusión, se prefirieron artículos originales, datos de secuenciación celular y análisis que examinaran los mecanismos moleculares de la hipertrofia adiposa, el dimorfismo sexual en la meta-inflamación y las dianas terapéuticas de la remodelación estromal. Quedaron excluidos de este corpus los trabajos sin validación institucional o aquellos desalineados de la interacción inmunometabólica directa entre macrófagos y los componentes estructurales de la matriz extracelular.

RESULTADOS

Funciones inmunometabólicas de los macrófagos y su papel en el tejido adiposo

Los macrófagos, células efectoras del sistema inmunitario innato derivadas del linaje mieloide, ejecutan la defensa tisular mediante la depuración de patógenos, detritos celulares y partículas extrañas. Su función incluye la presentación de antígenos para activar la inmunidad adaptativa^(3,5,6). La plasticidad funcional de estas células permite la transición fenotípica entre el estado M1 (activación clásica, proinflamatoria) y el M2 (activación alternativa, antiinflamatoria)^(3,4). Mientras el fenotipo M1 secreta óxido nítrico, factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) e interleucina 6 (IL-6) acoplados a la degradación de la ME, las células M2 resuelven la inflamación y facilitan la cicatrización mediante la liberación de IL-10 y factor de crecimiento transformante beta 1 (FCT- β 1)^(3,4,6,7).

Los macrófagos residentes en el TA (MRTA) representan la población inmunitaria mayoritaria y regulan la homeostasis metabólica⁽⁸⁾. La ontogenia de los MRTA basales revela un origen dual. Coexiste una fracción autorrenovable de origen embrionario (saco vitelino e hígado fetal) con un flujo homeostático de monocitos circulantes derivados de la médula ósea Ly6Chi en ratones o CD14++CD16- en humanos que infiltran el estroma⁽³⁾. El nicho adiposo controla la diferenciación celular mediante factores de crecimiento locales. El factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) dirige la supervivencia y autorrenovación basal; por el contrario, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos se induce ante el estrés tisular o la remodelación activa. En normopeso, las citocinas IL-4 e IL-13 dominan el microambiente y guían la polarización hacia el estado M2^(3,8). Esta señalización activa el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR-gamma), factor de transcripción nuclear que induce el metabolismo oxidativo mitocondrial^(8,9). La activación de PPAR-gamma estabiliza la identidad antiinflamatoria y preserva la sensibilidad a la insulina adipocitaria a través de la secreción de IL-10 e IL-4, bloqueando la resistencia a la insulina (IR) mediada por FNT- α ^(8,9). Los MRTA basales complementan esta actividad con la eliminación lisosomal de adipocitos senescentes mediante fagocitosis^(6,8,9).

La expansión asociada a la obesidad altera la celularidad y el perfil secretores del tejido⁽⁹⁾. El incremento numérico de los MRTA converge con un cambio fenotípico hacia la polarización M1, instaurando una inflamación crónica de bajo grado vinculada a la insulinoresistencia sistémica⁽¹⁰⁾. En este contexto patológico, la fagocitosis exacerbada de adipocitos necróticos genera estructuras en corona, configuraciones celulares que perpetúan la inflamación local y alteran la homeostasis lipídica y la función lisosomal del tejido^(8,9).

Colágeno y su papel estructural en el tejido adiposo

Componente mayoritario de la ME en el TA, el colágeno se organiza en una jerarquía estructural donde cada isoforma desempeña funciones diferenciadas para la viabilidad tisular. Esta superfamilia representa entre el 25% y el 30% de la masa proteica total en mamíferos, proporcionando soporte mecánico y estabilidad estructural⁽¹¹⁾. De las 28 variantes identificadas, la distribución y densidad varían según la demanda funcional del tejido⁽¹²⁾.

En el estroma predomina la fracción fibrilar. Los tipos I y III constituyen el núcleo de esta arquitectura; mientras el tipo III establece la red de fibras reticulares que preserva la cohesión y flexibilidad intercelular, el tipo I provee el armazón tridimensional que restringe la plasticidad del tejido. En la periferia celular, la distribución cambia. El colágeno tipo IV se localiza exclusivamente en la membrana basal de cada adipocito, donde opera como interfaz funcional para la señalización celular⁽¹²⁾. A este complejo se acopla el colágeno tipo VI, cuya función es fijar molecularmente la membrana basal a la matriz intersticial fibrilar circundante⁽¹³⁾. La homeostasis estromal depende, por tanto, de la compartimentalización precisa de estas macromoléculas, cuyas propiedades se sintetizan en la Tabla 1.

Dentro del TA, el colágeno forma parte esencial de la ME, donde

Tabla 1. Tipos de colágenos y sus principales características.

Tipo de colágeno	Abundancia / Jerarquía en el TA	Localización anatómica exacta	Función mecánica y celular primaria
Tipo I	Abundante (Fibrilar, estructural)	Matriz intersticial estromal tridimensional	Soporte mecánico, resistencia y modulación de la arquitectura tisular.
Tipo III	Predominante (Fibrilar mayoritario)	Fibras reticulares intersticiales	Cohesión celular, flexibilidad y organización del microambiente.
Tipo IV	Especializado (No fibrilar)	Membrana basal pericelular del adipocito	Interfaz funcional y soporte crítico para la supervivencia celular.
Tipo VI	Especializado (Microfibrilar)	Zona de transición estroma-membrana basal	Anclaje de la membrana basal pericelular a la matriz extracelular circundante.

proporciona soporte físico a los adipocitos y regula procesos celulares como la proliferación y la diferenciación⁽¹⁴⁾. El colágeno tipo I es el más abundante en esta matriz, formando una red tridimensional que da estructura al TA y modula su arquitectura funcional^(14,15). Cada adipocito está envuelto por una delgada capa especializada de ME, conocida como membrana basal, que es rica en colágeno tipo IV. Esta estructura resulta fundamental para la supervivencia celular y actúa como una interfaz funcional entre el adipocito y la matriz intersticial. El colágeno tipo VI colabora con el tipo IV, facilitando el anclaje de la membrana basal a la ME circundante. Por su parte, el colágeno tipo III, que forma parte de las fibras reticulares, contribuye a mantener la cohesión y organización de los adipocitos dentro del tejido⁽¹⁶⁾.

Más allá de su función estructural, el colágeno también participa en procesos celulares como adhesión, migración, morfogénesis y cicatrización⁽¹⁷⁾. Diversos estudios han señalado que el colágeno tipo III es el más abundante en el TA, seguido por los tipos I, IV, VI y V. Su presencia en la ME adiposa favorece tanto la proliferación como la diferenciación celular, que subraya su papel dinámico en la regulación del microambiente tisular⁽¹³⁾.

Caracterización funcional y anatómica del tejido adiposo

La homeostasis metabólica sistémica depende de la regulación endocrina y la actividad metabólica del TA. Este órgano regula el balance energético mediante el almacenamiento de lípidos o la secreción de adipocinas^(2,7). En mamíferos, la especialización tisular divide al TA blanco (TAB), enfocado en la reserva energética, del TA marrón (TAM), responsable de la termogénesis adaptativa disipadora de calor por acción de la termogenina. Entre estas estructuras emergen los adipocitos beige, células con plasticidad fenotípica capaces de adquirir propiedades termogénicas ante el estímulo beta-adrenérgico o la exposición al frío⁽²⁾.

Un balance energético positivo sostenido induce la expansión celular del tejido para evitar la lipotoxicidad ectópica. La remodelación sigue dos vías fisiopatológicas divergentes: la hiperplasia fisiológica y la hipertrofia patológica. Durante un excedente calórico controlado, la vía hiperplásica recluta y diferencia progenitores estromales, manteniendo la integridad de la ME y un microambiente antiinflamatorio dominado por macrófagos M2. El crecimiento hipertrófico, en cambio, expande alométricamente los adipocitos preexistentes. Al superarse el límite de difusión del oxígeno se estabiliza el factor inducible

por hipoxia 1 alfa (HIF-1alfa). Esta vía activa la transcripción anómala de colágenos fibrilares e inhibidores tisulares de metaloproteinasas (ITMP). El tejido deriva entonces en fibrosis, infiltración de macrófagos M1 y insulinoresistencia^(2,4).

La localización anatómica compartimentaliza esta respuesta entre el TA subcutáneo (TAS) y el TA visceral (TAV)⁽⁷⁾. El TAS actúa como el reservorio fisiológico principal; su tendencia a la hiperplasia y a la remodelación ordenada de la ME atenúa el impacto metabólico⁽¹⁸⁾. El TAV exhibe una propensión temprana hacia la hipertrofia, la metainflamación y la fibrosis, vinculándose con el desarrollo de patologías metabólicas⁽¹⁸⁾. Estas divergencias fenotípicas podrían derivar de disparidades intrínsecas en la composición celular, los perfiles de expresión génica y el potencial angiogénico de cada depósito⁽¹⁹⁾.

Remodelación inmunometabólica y dinámica del colágeno durante la expansión del tejido adiposo

La expansión del TA como respuesta al aumento de peso es un proceso dinámico que involucra una compleja interacción entre adipocitos, células inmunitarias y componentes de la ME. A medida que el tejido crece, los adipocitos hipertrofiados liberan señales quimiotácticas que favorecen el reclutamiento de macrófagos. Entre estas señales, destaca la interacción de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (PQM-1) con su receptor CCR2, un mecanismo clave para atraer y acumular MRTA, especialmente en el contexto de obesidad^(8,10,20). En las etapas iniciales de expansión, bajo condiciones fisiológicas, predominan los macrófagos M2, que participan en la remodelación del tejido y en el mantenimiento de la homeostasis local. Sin embargo, la aparición de un estado inflamatorio crónico rompe este equilibrio, dando lugar a un predominio de macrófagos M1, que contribuye a la disfunción inmunometabólica característica de la obesidad⁽¹⁰⁾. Un aspecto fundamental de este proceso es la remodelación eficiente de la ME, en particular la degradación controlada de las fibras de colágeno que rodean a los adipocitos en expansión. Esta remodelación permite tanto el crecimiento de los adipocitos existentes como la formación de nuevos adipocitos. Durante este proceso, aumenta la degradación del colágeno, en parte debido a la mayor actividad fagocítica de los macrófagos⁽²¹⁾.

En el TAS, la pérdida de colágeno tipo I y la acumulación de sus fragmentos se asocian con la proliferación de macrófagos M2 residentes. Estos macrófagos presentan alta capacidad de endocitosis de colágeno, mediada por el receptor CD206, un

marcador característico del fenotipo M2^(21,22). Este mecanismo promueve una expansión tisular más ordenada y funcional.

Además de participar en la degradación del colágeno, los MRTA regulan su síntesis mediante la secreción de factores como el FCT-β1 y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP), que activan fibroblastos y estimulan la producción de componentes de la ME, incluido el colágeno⁽³⁾. Paralelamente, secretan metaloproteinasas de matriz (MPM), enzimas encargadas de degradar proteínas estructurales, cuya actividad está regulada por los ITMP⁽²²⁾. El equilibrio entre MPM y ITMP es crucial para asegurar una remodelación controlada y funcional de la ME durante la expansión del TA.

Disfunción inmunometabólica y fibrosis del tejido adiposo en la obesidad

En la obesidad, la interacción regulada entre macrófagos y colágeno durante la expansión del TA se altera, lo que contribuye a la disfunción del tejido y al desarrollo de complicaciones metabólicas. Uno de los cambios más significativos es el incremento en la infiltración de macrófagos: mientras que en individuos con peso normal estos representan alrededor del 10% de las células del TA, en personas con obesidad esta proporción puede elevarse hasta el 50%^(8,10). Este incremento se acompaña de un cambio fenotípico, donde los MRTA pasan de un perfil antiinflamatorio M2 a un fenotipo proinflamatorio M1⁽¹⁰⁾. Esta transición es inducida por señales quimiotácticas provenientes de adipocitos hipertrofiados, niveles elevados de ácidos grasos libres y la aparición de hipoxia en zonas del tejido en expansión⁽⁸⁾. Estos factores intensifican la inflamación local y alteran la remodelación de la ME, agravando la disfunción inmunometabólica asociada a la obesidad.

La inflamación crónica de bajo grado modifica la composición de la ME, promoviendo una acumulación excesiva de colágeno y otros componentes que favorecen el desarrollo de fibrosis⁽¹⁴⁾. Esta fibrosis se manifiesta como un aumento en la rigidez del TA, lo que limita su capacidad de expansión y compromete su funcionalidad metabólica. Además, se ha observado una sobreexpresión de colágenos tipo I, III, IV, V y VI, relacionada con la hipoxia local inducida por la expansión tisular⁽²³⁾. Esta condición activa el factor inducible por hipoxia 1 alfa (HIF-1α), que estimula la síntesis de componentes de la ME y agrava el proceso fibrótico⁽²⁴⁾.

Los MRTA desempeñan un papel central en esta respuesta al secretar factores como FCT-β1 y FCDP, que activan fibroblastos residentes y estimulan la producción de colágeno y otros elementos de la ME⁽³⁾. Esta interacción entre inflamación, hipoxia y señalización celular crea un entorno propenso a la fibrosis, afectando tanto la estructura como la función metabólica del TA. El remodelado aberrante de la ME en la obesidad opera como un impulsor mecanicista de la patología celular^(2,4). El depósito excesivo de colágenos fibrilares (tipos I y III) y microfibrilares (tipo VI) incrementa la rigidez tensional del estroma. Esta alteración impone una restricción física que bloquea la expansión hiperplásica y el estiramiento del adipocito⁽⁴⁾. El confinamiento resultante genera un estrés mecánico intracelular crónico; la consecuencia directa es la disfunción adipocitaria, manifestada en el aumento de la lipólisis basal y la secreción anómala de adipocinas^(2,4). Adicionalmente, la rigidez estromal impide la

expansión de la vasculatura al mismo ritmo que la masa celular, agravando la hipoxia local y estabilizando de forma permanente al HIF-1α⁽²⁾.

Los fragmentos peptídicos derivados de la degradación incompleta del colágeno (producidos por el desequilibrio entre MPM e ITMP) actúan como matriquinas bioactivas⁽²²⁾. Estos fragmentos solubles operan como señales quimiotácticas que se unen a receptores específicos en la membrana macrofágica, induciendo el reclutamiento de monocitos y su polarización hacia el fenotipo proinflamatorio M1^(22,25). Los macrófagos M1 sostienen la síntesis de citocinas proinflamatorias y factores profibróticos como el FCT-beta 1⁽³⁾. Este mecanismo establece un circuito de retroalimentación donde la inflamación crónica estimula un mayor depósito de colágeno rígido, consolidando la fibrosis tisular y la pérdida de la homeostasis metabólica^(3,4).

Las alteraciones en la interacción entre macrófagos y colágeno tienen consecuencias metabólicas importantes. En el TA obeso, los macrófagos M1 secretan citocinas proinflamatorias que interfieren con la señalización de la insulina en los adipocitos, favoreciendo la insulinoresistencia⁽¹⁰⁾. Al mismo tiempo, estos macrófagos pierden eficiencia en la endocitosis de fragmentos de colágeno, lo que lleva a su acumulación en la ME. Este exceso de fragmentos puede estimular la proliferación de nuevos macrófagos y activar fibroblastos, promoviendo respuestas fibroinflamatorias que perpetúan el ciclo de inflamación y fibrosis⁽²¹⁾. Estudios en humanos han demostrado una asociación entre la sobreexpresión de colágeno tipo VI, la disminución de la sensibilidad a la insulina y el aumento de marcadores de macrófagos en personas con obesidad⁽²³⁾. En conjunto, estas alteraciones establecen un círculo vicioso caracterizado por inflamación crónica, depósito excesivo de colágeno, pérdida de plasticidad del TA y deterioro progresivo de la homeostasis metabólica.

Mensajeros moleculares y vías de señalización clave

La comunicación celular en el nicho adiposo opera mediante una red bidireccional donde el adipocito ejerce una regulación paracrina sobre el inmunofenotipo macrofágico, modulando la arquitectura de la ME⁽⁷⁾. En la obesidad, la secreción de leptina se eleva de forma proporcional a la masa grasa. Al unirse a la isoforma larga de su receptor (Ob-Rb) en los MRTA, esta adipocina desencadena la autofosforilación de la cinasa Jano 2 (JAK2) y la consecuente translocación nuclear del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3)⁽²⁴⁾. Esta vía activa la transcripción de las citocinas proinflamatorias FNT-α, IL-6 e IL-1β⁽²⁴⁾.

La señalización crónica por leptina induce además un estado de cebamiento (*priming*) metabólico. Ante el entorno hipóxico mediado por el HIF-1α, el interferón gamma, los ácidos grasos saturados y los ligandos del receptor tipo Toll 4, el sistema converge en la activación del factor nuclear kappa B (NF-kappaB)⁽²⁴⁾. Este eje transcripcional consolida la polarización hacia el fenotipo M1 y sostiene la inflamación crónica de bajo grado. El proceso se amplifica quimiotácticamente mediante la PQM-1, responsable del reclutamiento de monocitos hacia el estroma⁽²⁵⁾. Esta cascada patológica bloquea las acciones de la adiponectina, molécula que mitiga la disfunción inmunometabólica y promueve el fenotipo M2 en sinergia con el receptor gamma activado por el PPAR-gamma^(6,7,22).

Esta homeostasis celular regula el recambio del colágeno en el TA a través de interacciones coordinadas entre macrófagos y fibroblastos. Los macrófagos M2 orquestan la síntesis de colágeno y la activación de fibroblastos mediante la vía del FCT-beta1⁽⁶⁾. En condiciones fisiológicas, la degradación y remodelación estructural dependen de las MPM, cuya catálisis es regulada por los ITMP⁽²²⁾. Durante la transición disfuncional se activa el eje integrado por el receptor tipo lectina C Mincle y la citocina Oncostatina M. Esta vía media una interacción recíproca directa entre macrófagos y fibroblastos que desregula la transcripción de genes de colágeno y desencadena la fibrosis tisular⁽²⁶⁾.

Dimorfismo sexual en la inmunorregulación y remodelación del tejido adiposo

La evaluación del dimorfismo sexual en el tejido adiposo exige la comparación estricta entre depósitos de la misma localización anatómica, dado que los perfiles patogénicos de los TAV y TAS difieren en su origen, composición y comportamiento frente a la obesidad⁽²⁷⁻³⁰⁾. Ante un balance energético positivo o dietas ricas en grasas, las dinámicas de expansión y el microambiente inmunológico divergen profundamente entre sexos, lo que determina su susceptibilidad a trastornos metabólicos y al riesgo cardiovascular⁽³¹⁾. Las variaciones moleculares, la capacidad de expansión y el comportamiento fenotípico de los macrófagos controlados minuciosamente según el sexo y el sitio anatómico exacto de distribución se sintetizan detalladamente en la Tabla 2. Frente al estrés metabólico, las hembras —tanto humanas como murinas— expanden el TAS principalmente mediante hiperplasia, aunque en respuestas a dietas lipídicas prolongadas también manifiestan una eficiente capacidad de hipertrofia en este depósito específico⁽³⁰⁾. Esta expansión adaptativa cursa con una menor infiltración de macrófagos, respuestas inflamatorias más moderadas y una mejor sensibilidad a la insulina en comparación con los machos^(30,32). A nivel inmunológico, el tejido femenino exhibe concentraciones más elevadas de factores antiinflamatorios, como la proteína alfa similar a la resistina secretada por macrófagos, la cual se correlaciona con una mayor proporción de macrófagos M2 y eosinófilos⁽²⁸⁾. Asimismo, los estrógenos ejercen un efecto inmunomodulador clave, actuando como un factor protector que regula la respuesta inflamatoria local⁽²⁷⁾, una ventaja que se extiende de manera favorable incluso en la obesidad asociada al envejecimiento⁽³²⁾.

El modelo cambia drásticamente en el sexo masculino, que muestra una clara propensión a la expansión hipertrófica del TAV. Este depósito, altamente vulnerable a la hipoxia, tiende a acumular una mayor cantidad de macrófagos⁽²⁷⁾, los cuales adoptan un fenotipo francamente proinflamatorio y poseen una mayor capacidad migratoria⁽²⁸⁾.

Estas diferencias en la capacidad de expansión se sustentan en una remodelación dimórfica de la ME y en la regulación del colágeno. Una pieza clave en este proceso es la MPM3; basalmente, sus valores de ácido ribonucleico mensajero son más altos en mujeres y específicamente en los depósitos subcutáneos. Sin embargo, su comportamiento ante el estrés nutricional es opuesto: una dieta alta en grasas incrementa la actividad de MPM3 en los machos, pero la reduce en las hembras⁽²⁹⁾.

En consecuencia, la ventaja metabólica femenina no deriva de un sesgo hormonal exclusivamente sistémico. Responde, en cambio, a una capacidad adaptativa e inmunorreguladora intrínseca de su tejido adiposo frente a la respuesta de los depósitos homólogos masculinos, una perspectiva esencial para el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas personalizadas.

Estrategias terapéuticas dirigidas a macrófagos y colágeno en el tratamiento de la obesidad

Dado el papel central que juegan los macrófagos y el colágeno en la fisiopatología de los trastornos metabólicos asociados a la obesidad, ambos se han convertido en dianas terapéuticas de gran interés. Actualmente, diversas estrategias se orientan hacia restaurar la funcionalidad del TA mediante la modulación de la respuesta inmunitaria y la remodelación de la ME.

Entre las aproximaciones más prometedoras se encuentran aquellas dirigidas a inducir la polarización de los MRTA hacia un fenotipo antiinflamatorio M2, así como estrategias para inhibir la producción de citocinas proinflamatorias por parte de los macrófagos n1. Estas estrategias incluyen la modulación de vías de señalización clave, como Factor Nuclear Kappa B y Receptor tipo Toll 4 involucradas en la activación de los macrófagos⁽⁶⁾.

Otras intervenciones terapéuticas se centran en regular la acumulación de colágeno en el TA. Esto comprende estimular su eliminación mediada por macrófagos y utilizar agentes antifibróticos que prevengan el depósito excesivo de colágeno y otros componentes de la ME⁽²¹⁾. Una línea de investigación activa explora el uso de agonistas y análogos del péptido similar al glucagón tipo 1, que

Tabla 2. Distribución anatómica y dimorfismo sexual en la fisiopatología del tejido adiposo durante la expansión metabólica.

Depósito anatómico	Fenotipo en varones / machos	Fenotipo en mujeres / hembras	Impacto metabólico diferencial
Tejido adiposo subcutáneo	Menor capacidad adaptativa a largo plazo; propensión temprana a la disfunción estromal.	Predominante y altamente plástico: Expansión por hiperplasia, mayor expresión de metaloproteínasa MMP3 y protección relativa por estrógenos.	Favorable en mujeres: Permite un almacenamiento lipídico seguro, limitando la lipotoxicidad sistémica.
Tejido adiposo visceral	Sitio preferencial de acumulación: Infiltración masiva de macrófagos M1 (hasta 50%), inflamación crónica de bajo grado y fibrosis por HIF-1α.	Menor acumulación relativa antes de la menopausia; concentraciones más elevadas de eosinófilos y macrófagos M2 protectores.	Desfavorable en varones: Estrecha asociación con resistencia a la insulina, riesgo cardiovascular y trastornos metabólicos.

han demostrado reducir la masa grasa, mejorar la sensibilidad a la insulina y modular la actividad de los macrófagos, contribuyendo así a un perfil metabólico más saludable⁽²⁵⁾.

Otra estrategia emergente se enfoca en intervenir sobre los fragmentos de colágeno con actividad biológica. Estos fragmentos, generados durante la remodelación de la ME, actúan como señales estructurales que modulan la activación de fibroblastos y macrófagos, constituyendo nuevas dianas terapéuticas para controlar la inflamación y la fibrosis asociadas a la obesidad⁽²¹⁾.

A pesar de estos avances, persisten múltiples interrogantes que requieren mayor investigación. Es fundamental comprender con mayor precisión los mecanismos que regulan el reclutamiento y la polarización de macrófagos en los distintos depósitos adiposos y bajo diversas condiciones de estrés metabólico. Asimismo, se necesita una caracterización más detallada de las funciones específicas de los distintos tipos de colágeno en la arquitectura, funcionalidad y disfunción del TA.

CONCLUSIÓN

El TA depende de la interacción equilibrada entre macrófagos y colágeno. Los MRTA de tipo M2, con propiedades antiinflamatorias, ayudan a mantener un entorno que promueve la sensibilidad a la insulina y la homeostasis del tejido. El colágeno no solo proporciona el soporte estructural esencial para los adipocitos sino que también desempeña un papel crucial en la regulación de sus funciones celulares, permitiendo una expansión ordenada y funcional del TA cuando el cuerpo lo requiere. Sin embargo, en el contexto de la obesidad, este delicado equilibrio se altera. El TA experimenta una infiltración de macrófagos M1 proinflamatorios, lo que desencadena un estado de inflamación crónica de bajo grado. Esto lleva a una acumulación excesiva de colágeno y al desarrollo de fibrosis. Como resultado, el TA pierde su plasticidad y su capacidad de expandirse adecuadamente, lo que contribuye directamente a la resistencia a la insulina y a una disfunción metabólica sistémica, impactando negativamente la salud general del organismo.

DECLARACIÓN DE ASPECTOS ÉTICOS

CONSIDERACIONES ÉTICAS: Los autores queremos expresar que cada paso dado para llevar a cabo esta revisión ha estado alineado con las normas estipuladas por el Comité de Ética del Biomedical Advancements and Life-Saving Care Knowledge (Balck). Asimismo, hemos seguido las directrices establecidas por la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki de 1975 en su versión más reciente. Nos complace destacar que los estudios considerados han adoptado prácticas que aseguran la integridad y el respeto hacia todos los participantes, cumpliendo a su vez con las normativas regulatorias vigentes.

CONFLICTO DE INTERESES: Los autores declaramos que no existen conflictos de interés en relación con este estudio. Nos aseguramos de que la investigación y la interpretación de los datos se hayan llevado a cabo de forma imparcial, sin que ninguna influencia externa hay podido comprometer la integridad del trabajo presentado.

FINANCIAMIENTO: Los autores certificamos que no hemos recibido ningún tipo de apoyo financiero, recursos materiales, equipos, personal de trabajo, ni contribuciones en especie de individuos, instituciones públicas o privadas para la realización de este estudio. Garantizamos que las conclusiones presentadas son el resultado exclusivo de nuestro esfuerzo científico y analítico.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Avogaro A.** Diabetes and obesity: The role of stress in the development of cancer. *Endocrine*. 2024;86(1):48-57. doi: 10.1007/s12020-024-03886-1.
2. **Rutkowski JM, Stern JH, Scherer PE.** The cell biology of fat expansion. *J Cell Biol*. 2015;208(5):501-12. doi: 10.1083/jcb.201409063
3. **Yang XY, Li F, Zhang G, Foster PS, Yang M.** The role of macrophages in asthma-related fibrosis and remodelling. *Pharmacol Ther*. 2025;269:108820. doi: 10.1016/j.pharmthera.2025.1088204
4. **Lee MJ, Kim J.** The pathophysiology of visceral adipose tissues in cardiometabolic diseases. *Biochem Pharmacol*. 2024;222:116116. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116116.
5. **Engin AB.** Adipocyte-macrophage cross-talk in obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:327-343. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_14
6. **Gordon S, Martinez FO.** Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity*. 2010;32(5):593-604. doi: 10.1016/j.immuni.2010.05.007.
7. **Liu Y, Qian SW, Tang Y, Tang QQ.** The secretory function of adipose tissues in metabolic regulation. *Life Metab*. 2024;3(2):loae003. doi: 10.1093/lifemeta/loae003
8. **Liang W, Qi Y, Yi H, Mao C, Meng Q, Wang H, Zheng C.** The roles of adipose tissue macrophages in human disease. *Front Immunol*. 2022;13:908749. doi: 10.3389/fimmu.2022.908749.
9. **Kang H, Lee J.** Adipose tissue macrophage heterogeneity in the single-cell genomics era. *Mol Cells*. 2024;47(2):100031. doi: 10.1016/j.mocell.2024.100031
10. **Hill AA, Reid Bolus W, Hasty AH.** A decade of progress in adipose tissue macrophage biology. *Immunol Rev*. 2014; 262:134-152. doi: 10.1111/imr.12216
11. **Christian SL, Pallegar NK, Brown RJ, Viloria-Petit AM.** Collagen overlays can inhibit leptin and adiponectin secretion but not lipid accumulation in adipocytes. *PeerJ*. 2018; 6:e4641. doi: 10.7717/peerj.4641
12. **Gesta S, Guntur K, Majumdar ID, Akella S, Vishnudas VK, Sarangarajan R, Narain NR.** Reduced expression of collagen VI alpha 3 (COL6A3) confers resistance to inflammation-induced MCP1 expression in adipocytes. *Obesity* (Silver Spring). 2016; 24: 1695-703. doi: 10.1002/oby.21565

13. Yamaoka H, Yamaoka K, Ishii H, Tanaka H, Yasuda M, Watanabe S, Hosoyamada M, Komuro Y. Collagen isolated from human adipose tissue and its cellular affinity. *J Biochem*. 2025; 177:45-56. doi: 10.1093/jb/mvae073
14. Jääskeläinen I, Petäistö T, Mirzarazi Dahagi E, Mahmoodi M, Pihlajaniemi T, Kaartinen MT, Heljasvaara R. Collagens regulating adipose tissue formation and functions. *Biomedicines*. 2023; 11:1412. doi: 10.3390/biomedicines11051412
15. de Sousa Neto IV, Durigan JLQ, da Silva ASR, de Cássia Marqueti R. Adipose tissue extracellular matrix remodeling in response to dietary patterns and exercise: Molecular landscape, mechanistic insights, and therapeutic approaches. *Biology* (Basel). 2022; 11:765. doi: 10.3390/biology11050765
16. Jia Y, Lacombe M, Muller C, Milhas D. Adipose tissue and androgens: the ins and outs. *Adipocyte*. 2025; 14:2508885. doi: 10.1080/21623945.2025.2508885
17. Ruiz-Ojeda FJ, Méndez-Gutiérrez A, Aguilera CM, Plaza-Díaz J. Extracellular matrix remodeling of adipose tissue in obesity and metabolic diseases. *Int J Mol Sci*. 2019; 20:4888. doi: 10.3390/ijms20194888.
18. Dobre MZ, Virgolici B, Timnea O. Key roles of brown, subcutaneous, and visceral adipose tissues in obesity and insulin resistance. *Curr Issues Mol Biol*. 2025; 47:343. doi: 10.3390/cimb47050343
19. Keuper M. On the role of macrophages in the control of adipocyte energy metabolism. *Endocr Connect*. 2019; 8:R105-R121. doi: 10.1530/EC-19-0016
20. Surmi BK, Hasty AH. Macrophage infiltration into adipose tissue: initiation, propagation and remodeling. *Future Lipidol*. 2008; 3: 545-556. doi: 10.2217/17460875.3.5.545
21. Vujičić M, Broderick I, Salmantabar P, Perian C, Nilsson J, Sihlbom Wallem C, Wernstedt Asterholm I. A macrophage-collagen fragment axis mediates subcutaneous adipose tissue remodeling in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024; 121:e2313185121. doi: 10.1073/pnas.2313185121
22. Thomas D, Apovian C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism*. 2017; 72:120-143. doi: 10.1016/j.metabol.2017.04.005
23. Ruggiero AD, Key CC, Kavanagh K. Adipose tissue macrophage polarization in healthy and unhealthy obesity. *Front Nutr*. 2021; 8:625331. doi: 10.3389/fnut.2021.625331
24. Guria S, Hoory A, Das S, Chattopadhyay D, Mukherjee S. Adipose tissue macrophages and their role in obesity-associated insulin resistance: an overview of the complex dynamics at play. *Biosci Rep*. 2023; 43:BSR20220200. doi: 10.1042/BSR20220200.
25. Matz AJ, Qu L, Karlinsey K, Vella AT, Zhou B. Capturing the multifaceted function of adipose tissue macrophages. *Front Immunol*. 2023; 14:1148188. doi: 10.3389/fimmu.2023.1148188.
26. Stansbury CM, Dotson GA, Pugh H, Rehemtulla A, Rajapakse I, Muir LA. A lipid-associated macrophage lineage rewires the spatial landscape of adipose tissue in early obesity. *JCI Insight*. 2023; 8:e171701. doi: 10.1172/jci.insight.171701
27. Chen KE, Lainez NM, Coss D. Sex differences in macrophage responses to obesity-mediated changes determine migratory and inflammatory traits. *J Immunol*. 2021; 206:141-153. doi: 10.4049/jimmunol.2000490
28. Li J, Ruggiero-Ruff RE, He Y, Qiu X, Lainez N, Villa P, Godzik A, Coss D, Nair MG. Sexual dimorphism in obesity is governed by RELM α regulation of adipose macrophages and eosinophils. *Elife*. 2023; 12:e86001. doi: 10.7554/eLife.86001
29. Wu Y, Lee MJ, Ido Y, Fried SK. High-fat diet-induced obesity regulates MMP3 to modulate depot- and sex-dependent adipose expansion in C57BL/6J mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017; 312:E58-E71. doi: 10.1152/ajpendo.00128.2016
30. Medrikova D, Jilkova ZM, Bardova K, Janovska P, Rossmeisl M, Kopecky J. Sex differences during the course of diet-induced obesity in mice: adipose tissue expandability and glycemic control. *Int J Obes* (Lond). 2012; 36:262-272. doi: 10.1038/ijo.2011.87
31. Varghese M, Clemente J, Lerner A, Abrishami S, Islam M, Subbaiah P, Singer K. Monocyte trafficking and polarization contribute to sex differences in meta-inflammation. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2022; 13:826320. doi: 10.3389/fendo.2022.826320
32. Varghese M, Griffin C, McKernan K, Eter L, Abrishami S, Singer K. Female adipose tissue has improved adaptability and metabolic health compared to males in aged obesity. *Aging* (Albany NY). 2020; 12:1725-1746. doi: 10.18632/aging.102709