

## Obesidad e infecciones

Preciado-Ortiz María Elizabeth, Sánchez-Reyes Karina, Álvarez-Zavala Monserrat, González-Hernández Luz Alicia, Ramos-Solano Moisés, Andrade-Villanueva Jaime.

### Autor para correspondencia

Moisés Ramos-Solano, Instituto de Inmunodeficiencias y VIH, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México. Sierra Mojada #800, Colonia Independencia Oriente, C.P. 44340. 3336189410, 3336683000.

Contacto al correo electrónico: biolog.moises@gmail.com

**Palabras clave:** adipocinas, infección, inmunodeficiencia, obesidad, respuesta inmune.

**Keywords:** adipokines, infection, immune response, immunodeficiency, obesity.



## Obesidad e infecciones

Preciado-Ortiz ME<sup>a,b</sup>, Sánchez-Reyes K<sup>a</sup>, Álvarez-Zavala M<sup>a</sup>, González-Hernández LA<sup>a</sup>, Ramos-Solano M<sup>a</sup>, Andrade-Villanueva J<sup>o</sup>

### Resumen

La obesidad es un problema de salud pública. La interacción que existe entre la obesidad y el desarrollo de numerosas enfermedades crónicas está establecida, pero, su relación con el desarrollo de enfermedades infecciosas no es del todo clara. Existe una estrecha asociación entre moléculas producidas por los adipocitos (es decir, adipocinas), con la regulación metabólica y la respuesta inmune, sin embargo, esta interacción se ve alterada en la obesidad, lo que induce un desbalance metabólico y un estado de inmunodeficiencia. La obesidad se ha asociado con una mayor susceptibilidad y severidad a infecciones, en especial infecciones del tracto respiratorio, infecciones cutáneas y post quirúrgicas, las cuales pueden prolongar la estancia hospitalaria e incrementar el riesgo de mortalidad. Mas, un mayor número de estudios son necesarios para comprender los mecanismos que favorecen esta relación.

**Palabras clave:** *Adipocinas, infección, inmunodeficiencia, obesidad, sistema inmune.*

## Obesity and infections

### Abstract

*Obesity is a public health problem. The interaction between obesity and the development of several chronic diseases is well established; however, its relation with the development of infectious diseases is not entirely clear. There is a close association between molecules produced by adipocytes (i.e. adipokines), with metabolic regulation and the immune response, nevertheless, this interaction is altered in obesity, inducing a metabolic imbalance and an immunocompromised state. Obesity has been associated with an increment in susceptibility and severity of infections, especially those of respiratory tract, skin and post-surgical infections, these infections increase the hospital stay and the risk of death in obese individuals. Nonetheless, more studies are necessary to understand the mechanisms that induce this relationship.*

**Key words:** *Adipokines, infection, immune system, immunodeficiency, obesity.*

a. Instituto de Inmunodeficiencias y VIH, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México.

b. Licenciatura en Nutrición, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México.

#### Autor para correspondencia

Moisés Ramos-Solano, Instituto de Inmunodeficiencias y VIH, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México. Sierra Mojada #800, Colonia Independencia Oriente, C.P. 44340. 3336189410, 3336683000.

Contacto al correo electrónico: biolog.moises@gmail.com

## Introducción

La obesidad se ha convertido en un grave problema de salud pública a nivel mundial. De acuerdo con la OMS, la obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, y puede ser medida a través del índice de masa corporal (IMC). Cuando un individuo presenta un IMC mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> se clasifica en obesidad tipo I, cuando es igual o superior a 35 kg/m<sup>2</sup> en obesidad tipo II, y valores superiores a 40 kg/m<sup>2</sup> es considerada obesidad mórbida. A nivel mundial, más de 2,500 millones de adultos presentan problemas de exceso de peso de los cuales, aproximadamente 650 millones son obesos.<sup>1</sup>

La asociación que existe entre la obesidad y el desarrollo de numerosas enfermedades crónicas está bien establecida, comprometiendo la calidad de vida y el incremento en la mortalidad. Sin embargo, la relación entre obesidad y el desarrollo de infecciones no está del todo clara, por lo que ha tomado importancia en las últimas décadas.

La funcionalidad del sistema inmune está directamente relacionada con el consumo energético, con las reservas corporales del individuo y por ende, con el estado nutricional.<sup>2</sup> Los sujetos con obesidad presentan alteraciones en su metabolismo y en la efectividad de los mecanismos de defensa que pueden contribuir a una mayor susceptibilidad o severidad de las infecciones.<sup>3,4</sup>

En esta revisión se presentan algunos posibles mecanismos que pueden estar involucrados en el aumento de la susceptibilidad a infecciones en personas con obesidad y las infecciones más frecuentes en esta población.

## Mecanismos que predisponen al paciente con obesidad a desarrollar infecciones

La obesidad tiene una etiología multifactorial y se caracteriza por incremento del tejido adiposo blanco. El tejido adiposo se compone principalmente de adipocitos, seguido de otras células como pre-adipocitos, macrófagos, células endoteliales y leucocitos.<sup>3,5,6</sup> Además de ser un reservorio energético, el tejido adiposo es considerado un órgano endócrino, puesto que, desarrolla un papel importante en la regulación metabólica sistémica, la inflamación y respuesta inmune, esto a través de la producción de diversos factores, entre ellos las adipocinas (principalmente leptina y adiponectina), así como citocinas y quimiocinas.<sup>5,7</sup> En un estado de obesidad, la producción de estas moléculas se ve alterada, afectando la respuesta inmune innata y adaptativa, además de diversas rutas metabólicas (Tabla 1).

### Relación entre la leptina y la respuesta inmune en la obesidad

Existe una compleja interacción entre las células inmunes y las adipocinas. La leptina, que es la más estudiada en esta relación, desarrolla un papel importante en la respuesta inmune. Participa en la activación de neutrófilos, en la proliferación de células T, producción de citocinas, regulación

de la activación de monocitos y su diferenciación a macrófagos; por lo que su deficiencia está relacionada a una respuesta de defensa ineficiente y aumento a la susceptibilidad de infecciones y mortalidad.<sup>6</sup>

En individuos obesos, el aumento en el tejido adiposo se relaciona de forma directa con incremento de la producción de leptina, por lo que se esperaría una respuesta inmune más efectiva.<sup>7</sup> Sin embargo, la elevación crónica de los niveles de leptina induce un estado de resistencia, disminuyendo sus acciones fisiológicas, lo que podría estar relacionado con un estado de inmunodeficiencia e inflamación crónica.<sup>3</sup>

Aunque se ha caracterizado a la leptina con capacidad protectora contra infecciones, también participa en la fase aguda de enfermedades infecciosas, promueve una adecuada respuesta inmune. Sus niveles séricos se ven aumentados en esta etapa, sin embargo, en modelos animales no se ha observado este cambio en ningún punto de la infección.<sup>3,8</sup>

### Alteración de poblaciones inmunes y su metabolismo celular en obesidad

Además de la leptina, existen otros factores que podrían verse involucrados en las alteraciones de la respuesta inmune relacionadas a obesidad y que podrían favorecer el desarrollo de enfermedades infecciosas.

Sujetos con obesidad presentan alteración en los niveles de linfocitos totales circulantes, así como en las diferentes poblaciones, en especial disminución de las células T CD8+ y células natural killer (NK) e incremento de las células T CD4+.<sup>9</sup> Algunas de las explicaciones a este fenómeno, es que en la obesidad los linfocitos presentan una capacidad disminuida de responder a estímulos de mitogénesis,<sup>10</sup> y ha sido relacionada con el aumento de citocinas proinflamatorias.<sup>3</sup>

Por otra parte, las alteraciones metabólicas en obesidad promueven cambios en el metabolismo celular para la obtención de energía, lo cual está relacionado con la diferenciación de linfocitos a células de memoria o efectoras, además de su proliferación y efectividad. En un linfocito efector, la glucólisis aeróbica, por las vías de mTOR y PI3K, es el la ruta metabólica predominante; mientras que, en células de memoria, la ruta metabólica favorecida es la oxidación de ácidos grasos a partir de AMPK y TRAF-6.<sup>11</sup> En la obesidad, las alteraciones en la señalización de insulina se han relacionado con una hiperactivación de la vía mTOR en células inmunes, y ésta, con incremento en la producción de células efectoras, viéndose comprometida la producción de linfocitos de memoria y con ello, la respuesta inmunológica.<sup>3</sup> Sin embargo, son necesarios más estudios para establecer las alteraciones metabólicas de células T en la obesidad y como afecta la respuesta inmune.

### Enfermedades infecciosas en personas con obesidad

La disminución en la respuesta frente antígenos, a la estimulación mitogénica en células T, el desbalance en la producción de citocinas, así como reducción de la función de macrófagos y células NK son mecanismos relacionados con

aumento en la susceptibilidad a infecciones virales y bacterianas en pacientes con obesidad.<sup>2</sup>

Pacientes obesos hospitalizados son más susceptibles a desarrollar infecciones secundarias y complicaciones como sepsis, bacteremias, neumonía, e infecciones relacionadas a catéteres, factores que pueden prolongar su estancia hospitalaria e incrementar el riesgo de muerte.<sup>3,7,12</sup>

### Infecciones respiratorias

Alteraciones en la mecánica pulmonar suelen ser comunes en la obesidad por el aumento de la presión por el exceso de tejido adiposo en vías respiratorias y en músculos respiratorios, alterando el control de la respiración y el intercambio gaseoso.<sup>7</sup>

La susceptibilidad y recurrencia de infecciones respiratorias agudas ha sido asociada con el IMC tanto en niños como en adultos, incrementando hasta dos veces el

riesgo en aquellos con obesidad.<sup>6,13</sup> Pacientes obesos hospitalizados presentan un alto riesgo de aspiración pulmonar e infecciones del tracto respiratorio asociadas a la comunidad.<sup>3,13</sup> Diversos estudios han reportado una asociación directa entre el IMC y el aumento del riesgo de neumonía adquirida en la comunidad, especialmente en mujeres.<sup>6</sup> Además, se ha observado que pacientes obesos con ventilación mecánica presenta una mayor mortalidad y mayor riesgo de complicaciones incluyendo sepsis, neumonía asociada a ventilador e infecciones relacionadas al catéter venoso central en comparación con personas normopeso.<sup>14</sup>

Por otra parte, la obesidad presenta una fuerte asociación con el virus de la influenza H1N1 afectando el curso de la enfermedad e incremento en la mortalidad. Diversos estudios han demostrado que los sujetos con obesidad tuvieron una mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad y susceptibilidad en el desarrollo de otras infecciones, principalmente neumonía.<sup>15,16</sup> El aumento en la producción de citocinas pro inflamatorias, quimiocinas y disminución en la

**Tabla 1.** Función metabólica e inmunológica de adipocinas y cambios en la obesidad.

Factor	Función metabólica	Función inmune	Cambio en obesidad
<i>Leptina</i>	Regulación apetito y gasto energético. Regulación expresión y producción de insulina.	Activación neutrófilos. Proliferación linfocitos T. Producción citocinas efectoras. Regulación activación monocitos/macrófagos. Cicatrización heridas.	Aumenta (señalización reducida).
<i>Adiponectina</i>	Disminución gluconeogénesis. Aumento consumo glucosa.	Disminución respuesta linfocitos T. Disminución linfopoyesis células B.	Aumenta
<i>Resistina</i>	Resistencia insulina.	Pro inflamatoria	Aumenta
<i>Adipsina</i>	Disminución producción TAG	Activación complemento	Aumenta
<i>Visfatina</i>	Aumento sensibilidad insulina	Pro inflamatoria	Disminuye
<i>Apelina</i>	Aumenta sensibilidad a insulina y disminución de su producción	Pro inflamatoria	Aumenta
<i>Quimerina</i>	Diferenciación de adipocitos	Quimioatrayente	Disminuye
<i>MCP1</i>	-	Quimioatrayente	Aumenta
<i>TNF-alfa</i>	Resistencia insulina, lipólisis, adipogénesis	Pro inflamatoria	Aumenta
<i>IL-6</i>	Resistencia insulina, aumento lipólisis	Pro inflamatoria	Aumenta

TAG: triglicéridos; MCP1: proteína quimiotáctica de monocitos; TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa; IL: interleucina. Tomada y modificada de Karlsson et al, 2010

actividad de células NK resultan ser factores determinantes en la severidad de esta infección.<sup>17</sup>

### Infecciones quirúrgicas

La presencia de infecciones en sitios quirúrgicos es una de las principales causas de morbilidad y muerte posterior a la cirugía. Diversos estudios han demostrado que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones postquirúrgicas<sup>17,18</sup>, mayor pérdida de sangre intraoperatoria y duración de la cirugía.<sup>19</sup>

La relación que existe entre obesidad y el riesgo de infecciones en sitios quirúrgicos varía con el grado de obesidad y el tipo de cirugía. Según Thelwall, et al, el riesgo de presentar infecciones postquirúrgicas en pacientes con obesidad grado I aumenta hasta dos veces, en obesidad grado II se triplica y en obesidad grado III es hasta cuatro veces mayor en comparación con personas normopeso.<sup>21</sup>

En relación con el tipo de cirugía, personas con obesidad tienen hasta el doble de riesgo de presentar infecciones posterior a procedimientos ortopédicos que personas con normopeso<sup>20</sup>, por ejemplo, pacientes obesos sometidos a reemplazo de cadera tuvieron mayor prevalencia de infecciones por *Enterobacteriaceae*.<sup>21</sup> En cirugías cardíacas, el riesgo de desarrollar infecciones incrementa hasta un 20%, en especial, infecciones relacionadas a catéter central<sup>22</sup> e infecciones posteriores al sometimiento de revascularización arterial coronaria (*bypass grafting*), siendo *Enterococcus* los más identificados.<sup>21</sup>

Por otra parte, a nivel abdominal, la obesidad se ha asociado con mayor riesgo de abscesos postoperatorios<sup>18</sup>, en la laparoscopia bariátrica hay una mayor incidencia de infecciones en heridas superficiales y profundas, sepsis y choque séptico.<sup>23</sup>

Se han descritos posibles mecanismos por los cuales la obesidad incrementa el riesgo de infecciones en sitios

quirúrgicos. Se han observado cambios en la función de la barrera epitelial, en la función y estructura del colágeno y en el proceso cicatrización en sujetos con obesidad<sup>7</sup>, lo cual podría estar relacionado con el desarrollo de infecciones. Por otra parte, la reducción de oxigenación en tejidos subcutáneos descrita en pacientes con obesidad también se ha asociado con el desarrollo de infecciones, ya que hipoxia en la herida dificulta la curación al retardar la respuesta de células inmunes, además de la alta tasa metabólica del sitio.<sup>21</sup> Así también, la alteración en el metabolismo de fármacos, entre ellos antibióticos, en pacientes con exceso de peso, también podría condicionar el desarrollo de infecciones.<sup>2,4</sup> Sin embargo, se necesita más evidencia para aclarar este punto.

### Conclusión

La obesidad resulta en un estado de inmunodeficiencia derivada de la alteración en la producción de intermediarios metabólicos de los adipocitos. Se han propuestos posibles mecanismos involucrados en el aumento de la susceptibilidad y severidad de infecciones en pacientes obesos, principalmente en torno a la leptina; sin embargo, aún falta un mayor número de estudios prospectivos que puedan aclarar la relación entre la obesidad y el desarrollo de infecciones, tomando en cuenta condiciones de condiciones crónicas como diabetes mellitus, infecciones virales como Hepatitis B, Hepatitis C y Virus de Inmunodeficiencia Humana. Por otra parte, la intervención nutricional orientada hacia la pérdida de peso o suplementación de nutrientes específicos podría ser una alternativa en el fortalecimiento de la respuesta inmune en estos pacientes, sin embargo, es poca la información con relación a este tema.

### Referencias bibliográficas

- OMS OMIIS. Obesidad y sobrepeso 2016. Available from: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Krawinkel M. Interaction of nutrition and infections globally: an overview. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2012;61(Suppl. 1):39-45.
- Karlsson EA, Beck MA. The burden of obesity on infectious disease. *Experimental biology and medicine*. 2010;235(12):1412-24.
- Katona P, Katona-Apte J. The interaction between nutrition and infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46(10):1582-8.
- Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *Journal of Endocrinology*. 2016;231(3):R77-R99.
- Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *The Lancet infectious diseases*. 2006;6(7):438-46.
- Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *International journal of obesity*. 2013;37(3):333.
- Karlsson EA, Sheridan PA, Beck MA. Diet-induced obesity impairs the T cell memory response to influenza virus infection. *The Journal of Immunology*. 2010;184(6):3127-33.
- O'Rourke RW, Kay T, Scholz MH, Diggs B, Jobe BA, Lewinsohn DM, et al. Alterations in T-cell subset frequency in peripheral blood in obesity. *Obesity surgery*. 2005;15(10):1463-8.
- Lamas O, Marti A, Martínez JA. Obesity and immunocompetence. *European journal of clinical nutrition*. 2002;56(S3):S42.
- Shehata HM, Murphy AJ, Gardiner CM, Crowe SM, Sanjabi S, Finlay DK, et al. Sugar or Fat?—Metabolic Requirements for immunity to viral infections. *Frontiers in immunology*. 2017;8:1311.
- Hogue CW, Stearns JD, Colantuoni E, Robinson KA, Stierer T, Mitter N, et al. The impact of obesity on outcomes after critical illness: a meta-analysis. *Intensive care medicine*. 2009;35(7):1152.
- Harpsoe MC, Nielsen NM, Friis-Møller N, Andersson M, Wohlfahrt J, Linneberg A, et al. Body mass index and risk of infections among women in the Danish National Birth Cohort. *American journal of epidemiology*. 2016;183(11):1008-17.
- Yaegashi M, Jean R, Zuriqat M, Noack S, Homel P. Outcome of morbid obesity in the intensive care unit. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2005;20(3):147-54.
- Jain S, Chaves SS. Obesity and influenza. Oxford University Press; 2011.
- Diaz E, Rodríguez A, Martín-Loeches I, Lorente L, del Mar Martín M, Pozo JC, et al. Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A (H1N1). *Chest*. 2011;139(2):382-6.
- Hagau N, Slavcovici A, Gongnanau DN, Oltean S, Dirzu DS, Brezozski ES, et al. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection. *Critical care*. 2010;14(6):R203.
- Winfield RD, Reese S, Bochicchio K, Mazuski JE, Bochicchio GV. Obesity and the risk for surgical site infection in abdominal surgery. *The American Surgeon*. 2016;82(4):331-6.
- Tjeertes EE, Hoeks SS, Beks SS, Valentijn TT, Hoofwijk AA, Stolker RJR. Obesity—a risk factor for postoperative complications in general surgery? *BMC anesthesiology*. 2015;15(1):112.
- Yuan K, Chen H-L. Obesity and surgical site infections risk in orthopedics: a meta-analysis. *International journal of surgery*. 2013;11(5):383-8.
- Thelwall S, Harrington P, Sheridan E, Lamagni T. Impact of obesity on the risk of wound infection following surgery: results from a nationwide prospective multicentre cohort study in England. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(11):1008.e1-.e8.
- Le Guillou V, Tavalacci M-P, Baste J-M, Hubscher C, Bedoit E, Bessou J-P, et al. Surgical site infection after central venous catheter-related infection in cardiac surgery. Analysis of a cohort of 7557 patients. *Journal of Hospital Infection*. 2011;79(3):236-41.
- Kakarla VR, Nandipati K, Lalla M, Castro A, Merola S. Are laparoscopic bariatric procedures safe in superobese (BMI ≥ 50 kg/m<sup>2</sup>) patients? An NSQIP data analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2011;7(4):452-8.