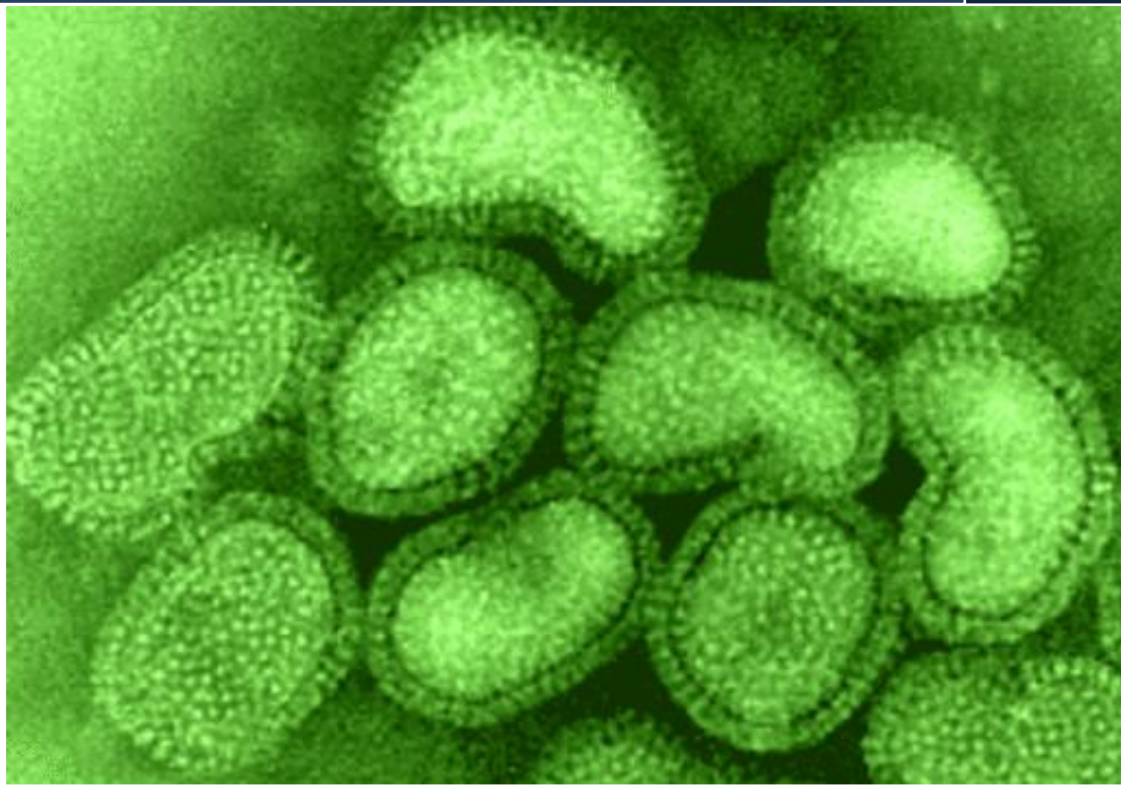


2009

Obesidad e Influenza A H1N1



Dr. Daniel Díaz García

Colegio Mexicano de Bariatría A.C.

*Certificado por el Consejo Mexicano
de Médicos Bariatras.*

*Comité Mexicano de Estudios en
Recuperación Biológica y
Aterosclerosis.*

*North American Association for the
Study of Obesity*

21/09/09

Día a día aprendemos cosas nuevas y día a día descubrimos nuevas relaciones entre la obesidad y padecimientos que antes ni siquiera hubiéramos pensado pudieran relacionarse con el aumento de peso, debido a esto el sobrepeso y la obesidad deben dejar de ser un simple problema estético y tratarse como un padecimiento que es fuente de muchas enfermedades que incluso pueden poner en riesgo la vida.

“Ipsa scientia potestas est”

La Influenza A H1N1 como factor de riesgo en contagio y complicaciones en pacientes con Obesidad

Dr. Daniel Díaz García . Miembro del Colegio Mexicano de Bariatría . Certificado por el Consejo Mexicano de Médicos Bariatras .
Comité Mexicano de Estudios en Recuperación Biológica y Aterosclerosis . North American Association for the Study of Obesity

La cepa **H1N1** o **H1N1 humana** es un subtipo de *Influenzavirus tipo A* del virus de la gripe, perteneciente a la familia de los *Orthomyxoviridae*.

El H1N1 ha mutado en diversos subtipos que incluyen la gripe española (extinta en la vida silvestre), la gripe porcina, la gripe aviar y la gripe bovina. La cepa mantiene su circulación después de haber sido reintroducida en la población humana en los años 1970.

Cuando se comparó el virus de 1918 con el actual, el virólogo estadounidense Jeffery Taubenberger descubrió que únicamente hubo alteraciones en solo 25 a 30 aminoácidos de los 4.400 que componen el virus. Estos ligeros cambios pueden convertir al virus en una enfermedad que se puede transmitir de persona a persona.¹

Actualmente, existen algunas mutaciones del virus H1N1 en la vida silvestre, causando al menos la mitad de infecciones de gripe ocurridas durante el año 2006.

Desde mediados de marzo de 2009, al menos 900 casos mortales han ocurrido en Europa y América por la pandemia de una nueva cepa de H1N1, otras 100 muertes en México aún no están oficialmente confirmadas como casos de influenza H1N1. La situación al 14 de junio del 2009 registrada por la OMS es de 29.669 casos confirmados de gripe provocada por la nueva cepa del virus H1N1 y cientos de casos mortales en total a nivel mundial. Haciendo un seguimiento diario de los últimos datos publicados por la OMS, el número de pacientes declarados se dobla cada día en distintos países.²

¹ Palese P (diciembre de 2004). «Influenza: old and new threats». *Nat. Med.* **10** (12 Suppl): S82–7

² ECDC SITUATION REPORT Influenza A(H1N1) infection Update 11 May 2009.

SINTOMATOLOGIA

En la mayoría de los casos, la infección por el subtipo H1N1 se manifiesta de forma similar y con síntomas clásicos a cualquier otro caso de infección por gripe común (influenza de tipo A), como aumento de secreción nasal, tos, dolor de garganta, fiebre alta (mayor a 38° C), malestar general, pérdida del apetito, dolor en los músculos, dolor en las articulaciones, vómitos, diarrea y, en casos de mala evolución, desorientación y pérdida de la conciencia. La diferencia radica en que el subtipo H1N1 es capaz de expresarse ocasionalmente de modo mortífero, aunque dichos casos son estadísticamente regulares (rondando el 45% aproximadamente del total de afectados).

Siempre existirá un subgrupo de personas en que la infección por el subtipo H1N1 se manifiesta más agresivamente (debido a un sistema inmunológico suprimido) y en el que se llega a contraer neumonía, cuya mortalidad alcanza a 1 de 1 aprox. de estos pacientes.

Síntomas de la gripe A(H1N1)

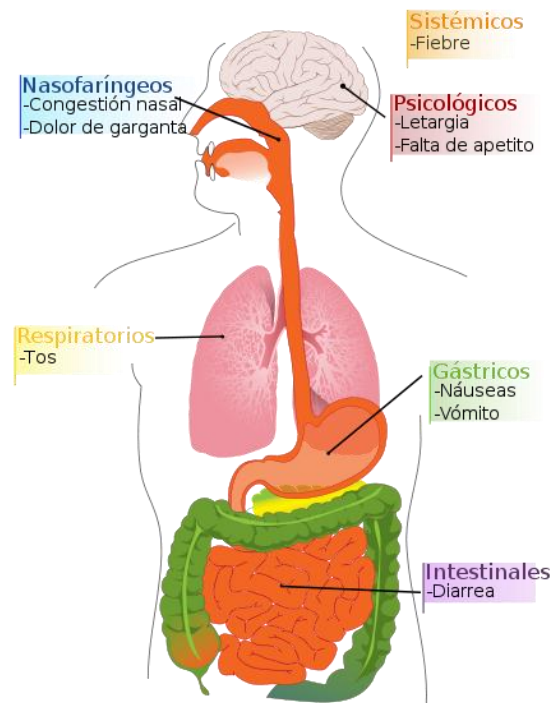


Ilustración 1. Síntomas de la Influenza A H1N1

GRUPOS DE POBLACIÓN MÁS VULNERABLES

Entre los grupos poblacionales más vulnerables a la influenza tipo A subtipo H1N1 se encuentran:

- En general, personas en los extremos de vida como niños entre 6 meses a 2 años y adultos mayores a 65 años de edad.
- Pacientes con afecciones crónicas de los sistemas pulmonar y cardiovascular.
- Pacientes con enfermedades metabólicas e insuficiencia renal.
- Niños o adolescentes que están bajo terapia prolongada con ácido acetilsalicílico (aspirina).
- Pacientes inmunodeficientes o bajo tratamiento inmunosupresor.
- Embarazadas que estén cursando su 2do - 3er trimestre de gestación.
- Niños en estado de riesgo como nacidos prematuros, especialmente aquellos con peso menor a 1.500 gramos.

"El virus continúa propagándose sobre todo entre niños y adolescentes de 12 a 17 años. Sin embargo, la mayor parte de los casos que requieren hospitalización son los de

personas mayores y de grupos de alto riesgo", señaló la portavoz de la OMS, Aphiluck Bhatiasavi.

Hablar de una cifra exacta de pacientes contagiados confirmados así como de defunciones es complicado ya que día a día se reportan nuevos casos.

La Obesidad y la Influenza

En los últimos meses se ha encontrado una nueva relación de un estado físico-químico-metabólico con la Influenza y se trata de la obesidad. Aquel padecimiento considerado hoy en día una pandemia que día a día cobra miles de muertes en todo el mundo y me refiero a la obesidad no a la influenza que ha sido relacionada como detonador de decenas de enfermedades como la hipertensión, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, litiasis vesicular, artritis reumatoide, osteoartritis entre muchas, muchas otras enfermedades hasta llegar al cáncer hoy aparece como un factor de riesgo para que un paciente sea más vulnerable a contagiarse así como complicarse con el virus de la influenza tipo A H1N1.

En Abril del 2009 el Centro de Prevención y Control de Enfermedades reportó los primeros 2 casos de humanos infectados con el virus de la influenza A H1N1 en los Estados Unidos. Hasta el 6 de Julio, en un total de 122 países se habían reportado 94,512 casos de pacientes infectados con el



virus de la influenza A H1N1 de los cuales 429 habían sido fatales; en los Estados Unidos, un total de 33,902 casos se reportaron de los cuales 170 fueron fatales.

Los casos de infecciones por este nuevo virus de influenza incluían una rápida y progresiva enfermedad del tracto respiratorio bajo resultando en falla respiratoria, desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y una prolongada estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Desde el 26 de Abril el mayor número de casos probables y confirmados se dio en Michigan con 655 casos reportados hasta el 18 de Junio. En datos aun no publicados del Departamento de Salud Comunitaria de Michigan reporta las características clínicas de una serie de 10 pacientes con el nuevo virus de la influenza A H1N1 y el ARDS en la unidad de cuidados intensivos en Michigan. De los 10 pacientes, 9 eran obesos ($IMC > 30$), y

de estos 7 eran extremadamente obesos (IMC=40); 5 tenían embolia pulmonar; y 9 tenían síndrome de falla multiorgánica. Tres pacientes murieron.³

- "La obesidad mórbida es uno de los hallazgos más comunes en enfermos de gripe graves", aseguró a Bloomberg la responsable de investigación de pacientes con H1N1 de la OMS, Nikki Shindo. "Es un gran problema", dijo.

Madrid, España.- Mientras los Gobiernos de los países afectados tratan de determinar los grupos de población de riesgo para la nueva gripe, los expertos internacionales apuntan un posible factor: la obesidad. Los médicos que han seguido la evolución del virus han observado un modelo común en algunas de las personas infectadas y en estado grave por el virus. Muchas tenían un índice de masa corporal superior a 40, lo que se considera obesidad mórbida, y es que esa enfermedad causa complicaciones respiratorias que son más difíciles de tratar y que, combinadas con la nueva gripe, pueden ser fatales.



La Organización Mundial de la Salud (OMS) está estudiando las estadísticas de afectados para confirmar si la obesidad es un factor de riesgo que puede llegar a ser mortal. Pero hasta ahora, sin datos mundiales, no hay evidencias. En España algunos de los enfermos graves eran obesos o tenían sobrepeso. Es el caso del último paciente hospitalizado y en estado crítico en

Tarragona. Se trata de un hombre de 31 años con sobrepeso, ingresado el pasado día 6 en el hospital Joan XXIII con una neumonía que rápidamente derivó en una insuficiencia respiratoria aguda. Permanece en la UCI con pronóstico reservado. Otro varón de 32 años, ingresado en el mismo hospital en estado grave desde hace más de una semana, también padece sobrepeso; y una mujer de 52 años, ingresada en el Hospital de Bellvitge de Barcelona en estado grave, padece obesidad.

Esto es lo que convence a los expertos de que la obesidad y el sobrepeso constituyen factores de riesgo asociados al H1N1. "Ser obeso es un factor asociado a la

³ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 Jul 17;58(27):749-

enfermedad cuando se manifiesta de forma virulenta, pero es pronto para determinar si es un factor decisivo", señaló Joan Guix, director de Salud Pública de Tarragona.

El patrón observado en España se repite en otros países. En Canadá (uno de los más tocados por la pandemia), en la provincia de Manitoba, tres de los cinco pacientes tratados por la nueva cepa en unidades de cuidados intensivos son obesos, según Ethan Rubenstein, de la Universidad de Manitoba.

Anthony Fauci, director del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos apunta otro dato: "Alrededor del 75% de los pacientes tienen problemas de salud previos, y la obesidad destaca como un factor estadístico determinante en la gravedad de la enfermedad".

En España -donde se han registrado casi un millar de afectados- hay, además del paciente ingresado en el Joan XXIII, otros siete casos graves en Andalucía, Cataluña, Asturias, Madrid, Galicia y Canarias.⁴

En diversos estudios encontraron que existe una clara relación entre la obesidad y los desordenes metabólicos, sin embargo, poco se sabe acerca del efecto de la obesidad en la función inmunológica, particularmente durante una infección. Se tienen reportes previos que ratones obesos inducidos por la dieta eran más susceptibles a la morbilidad y mortalidad durante la infección de influenza en comparación con los ratones delgados.

Los ratones obesos mostraron una respuesta inmune aberrante caracterizada por la mínima inducción del interferon (IFN) alfa/beta, retraso en la expresión de citoquinas y quimioquinas pro-inflamatorias, y citotoxicidad dañada en células tipo "natural killer".

Más allá de examinar la respuesta inmune anormal de los ratones con obesidad inducida por la dieta analizamos la celularidad de sus pulmones durante la infección del

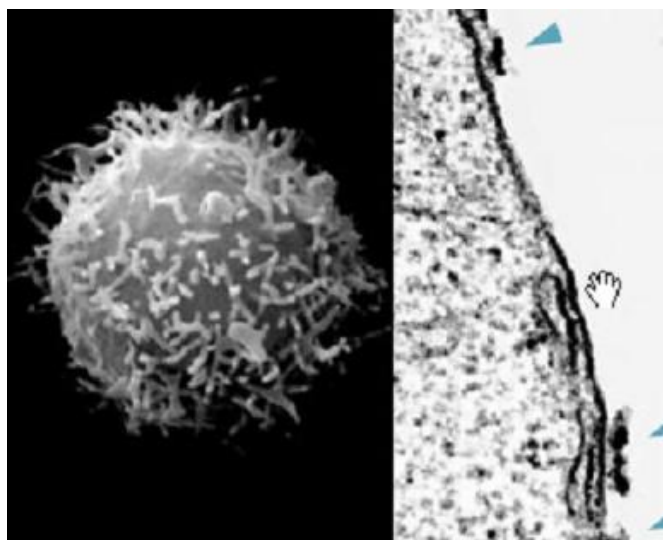


Image courtesy: Prof Peter Groscurth, Institute of Anatomy, University of Zurich, Switzerland.

Ilustración 2: Célula T CD8

⁴ El País 11 Jul 2009

virus de la influenza. Encontraron una entrada lenta de células mononucleares con una disminución marcada de células dendríticas durante la infección.

Encontraron que la obesidad no interfiere con la captación y migración del antígeno si no que interfiere con la presentación del antígeno con las células dendríticas. Esto se debe probablemente a un ambiente alterado de citoquinas principalmente con IL-2, IL-6 e IL-12 que están reguladas de forma diferente en el ratón obeso. En general, esto no afectó el número total de células T CD8 (+) virus-específicas que se obtuvieron, pero si afectaron el número y la frecuencia de las células T CD3 (+) y CD8 (+) en los pulmones.

Así, la obesidad interfiere con la respuesta celular durante la infección de la influenza, lo que lleva a alteraciones en la población de células T que a la larga puede ser perjudicial para el huésped.⁵

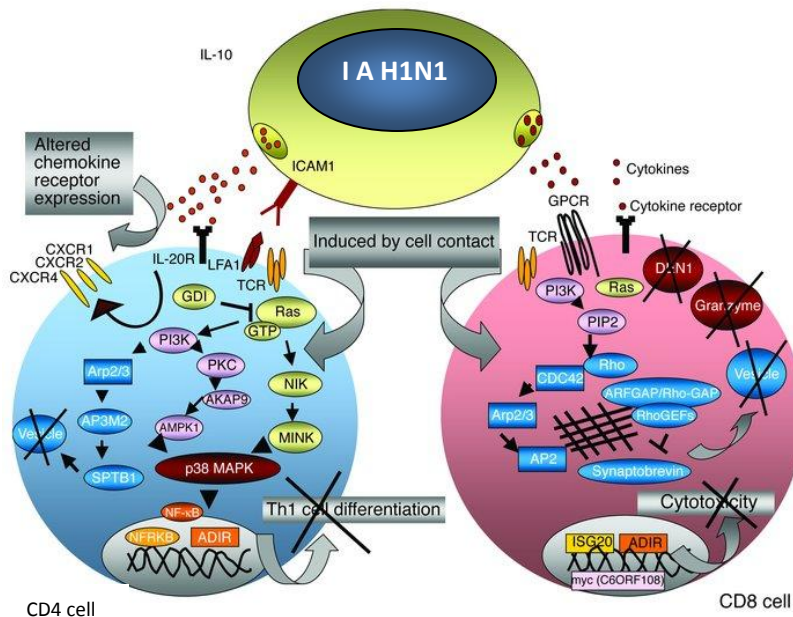


Ilustración 3: Afección de Células T

En otros estudios han encontrado que la obesidad está asociada con una respuesta inmune alterada, una mayor susceptibilidad a la infección bacteriana, y un aumento crónico de las citoquinas proinflamatorias tales como IL-6 y TNFα. Sin embargo, pocos estudios han examinado el efecto de la obesidad en la respuesta inmune a infecciones virales. Debido a que la infección de la influenza es una causa

importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, se investigó el efecto de la obesidad sobre la pronta respuesta inmune a la exposición al virus de la influenza.

Los ratones obesos inducidos por la dieta y los ratones delgados del grupo control C57BL/6 fueron infectados con influenza A/PR8/34 y tanto la patología pulmonar como la respuesta inmune fueron examinadas el día 0 (sin infección), al día 3 y 6 postinfección.

⁵ Smith AG, Sheridan PA, Tseng RJ, Sheridan JF, Beck MA **Selective impairment in dendritic cell function and altered antigen-specific CD8+ T-cell responses in diet-induced obese mice infected with influenza virus.** Immunology. 2009 Feb;126(2):268-79. Epub 2008 Aug 27

Tras la infección, los ratones obesos inducidos por la dieta tenían una mortalidad significativamente mayor que los controles y un daño pulmonar más elevado. La producción de RNAm de citoquinas proinflamatorias y antivirales en el pulmón de los ratones infectados se encontraba marcadamente diferente entre los ratones obesos y los delgados. La expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNFa) y beta (TNFb) se encontraba mínimamente expresada en los pulmones infectados de los ratones obesos, aunque si se observo un notable retraso en la expresión de citoquinas como IL-6 Y TNFa. Además, los ratones obesos tenían una reducción sustancial de la citotoxicidad de las células NK. Estos datos indican que la obesidad inhibe la capacidad del sistema inmunitario para responder apropiadamente a la infección por influenza y sugiere que la obesidad puede conducir a una mayor morbilidad y mortalidad por infecciones virales.⁶

Conclusión

El virus de la influenza Tipo A H1N1 es una realidad así como muchos otros agentes virales y bacterianos que existen en este momento y que cada año provocan una morbimortalidad muy alta en México y en todo el mundo, en parte debido a que muchos de estos mutan constantemente debido a los cambios climáticos que sufrimos hoy en día y por otro lado al uso indiscriminado de antivirales y antibióticos lo que genera resistencia ante los tratamientos.

El tomar medidas preventivas como el lavado de manos y no tocarse la cara pudiera disminuir el riesgo de contagio por el virus de la influenza A H1N1 pero igualmente ayudará el mantener un sistema inmunológico sano y estable a evitar que una infección de este tipo pudiera complicarse e incluso provocar la muerte. Hoy en día sabemos que la obesidad condiciona un sistema inmunológico no óptimo para enfrentarse ante una infección de esta magnitud y que las posibilidades de que un paciente con obesidad se complique son muy altas, por eso debemos tomar conciencia y borrar la idea de nuestra mente de que la obesidad es un problema solo estético y que puede tratarse con cremas o masajes, la obesidad es un problema de salud real que debe ser tratado por un médico para evitar complicaciones a corto, mediano y largo plazo.

⁶ Smith AG, Sheridan PA, Harp JB, Beck MA. **Diet-induced obese mice have increased mortality and altered immune responses when infected with influenza virus.** J Nutr. 2007 May;137(5):1236-43