



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), septiembre-octubre 2024,
Volumen 8, Número 5.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5

RESPUESTA INFLAMATORIA DE LA ASOCIACIÓN DE OBESIDAD Y DENGUE, REVISIÓN DE LA LITERATURA

**INFLAMMATORY RESPONSE TO OBESITY AND
DENGUE ASSOCIATION, LITERATURE REVIEW**

Tatiana Negrete Correa [tatinegrete](#)

Investigador Independiente, Colombia

Daniela Herdenes Garcia

Universidad Metropolitana, Colombia

Jose Sanchez Hernandez

Investigador Independiente, Colombia

Yuranis Navarro Alvarez

Investigador Independiente, Colombia

Laury Andrea Sierra Pereira

Investigador Independiente, Colombia

Michelle Vilaro Otero

Investigador Independiente, Colombia

Arianna Castellano Gil

Investigador Independiente, Colombia

Alberto Jose Caycedo Lopez

Investigador Independiente, Colombia

Daniela Ortiz Hernandez

Investigador Independiente, Colombia

Respuesta Inflamatoria de la Asociación de Obesidad y Dengue, Revisión de la Literatura

Tatiana Negrete Correa¹tatinegrete_18@hotmail.com<https://orcid.org/0009-0003-8022-103X>

Investigador Independiente

Colombia

Jose Sanchez HernandezJosesanhe16@gmail.com<https://orcid.org/0009-0009-4484-4313>

Investigador Independiente

Colombia

Laury Andrea Sierra Pereiralausierra729@hotmail.com<https://orcid.org/0009-0002-1224-9092>

Investigador Independiente

Colombia

Arianna Castellano Gilarianna.cgil@hotmail.com<https://orcid.org/0009-0002-8280-8566>

Investigador Independiente

Colombia

Daniela Ortiz Hernandezdanielaortizhdez@hotmail.com<https://orcid.org/0009-0003-1401-1472>

Investigador Independiente

Colombia

Daniela Herdenes Garciadherdenes@gmail.com<https://orcid.org/0009-0006-0554-2329>

Universidad Metropolitana

Barranquilla, Atlantico

Colombia

Yuranis Navarro Alvarezyuranis_3994@hotmail.com<https://orcid.org/0009-0000-9534-5754>

Investigador Independiente

Colombia

Michelle Vilaro Oteromichellemvilaro@gmail.com<https://orcid.org/0000-0002-6386-1735>

Investigador Independiente

Colombia

Alberto Jose Caycedo Lopezacaycedo14@gmail.com<https://orcid.org/0009-0009-4783-7987>

Investigador Independiente

Argentina

RESUMEN

El dengue es un flavivirus de la familia *Flaviviridae*, se puede diferenciar genéticamente en 4 serotipos que logran infectar al ser humano (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4) y establecer manifestaciones clínicas con diferentes tipos de severidad, muchas veces las complicaciones clínicas de esta patología van ligada a factores de riesgo propios del huésped. La obesidad definida como IMC $\geq$ percentil 95 o porcentaje de peso para la altura de más de 120%, es un problema de salud pública por todas las consecuencias orgánicas directas que se desprenden de ella. La asociación dengue-obesidad desencadena una respuesta inflamatoria severa, que puede ocasionar, daño endotelial, tormentas citoquinicas, dengue grave e incluso mayor mortalidad. Realizamos una búsqueda de base de datos que asociaron dengue y obesidad, para lograr mostrar la respuesta inflamatoria y complicaciones de esta asociación.

Palabras clave: dengue, obesidad, citoquinas, infección

¹ Autor principal

Correspondencia: tatinegrete_18@hotmail.com

Inflammatory Response to Obesity and Dengue Association, Literature Review

ABSTRACT

Dengue is a flavivirus of the Flaviviridae family, which can be genetically differentiated into 4 serotypes that can infect humans (DENV-1, DENV-2, DENV-3 and DENV-4) and cause clinical manifestations with different types of severity. The clinical complications of this pathology are often linked to risk factors specific to the host. Obesity, defined as BMI $\geq$ 95th percentile or weight-for-height percentage of more than 120%, is a public health problem due to all the direct organic consequences that arise from it. The dengue-obesity association triggers a severe inflammatory response, which can cause endothelial damage, cytokine storms, severe dengue and even higher mortality. We conducted a database search that associated dengue and obesity, to show the inflammatory response and complications of this association.

Keywords: dengue, obesity, cytokines, infection

Artículo recibido 10 noviembre 2024
Aceptado para publicación: 28 noviembre 2024

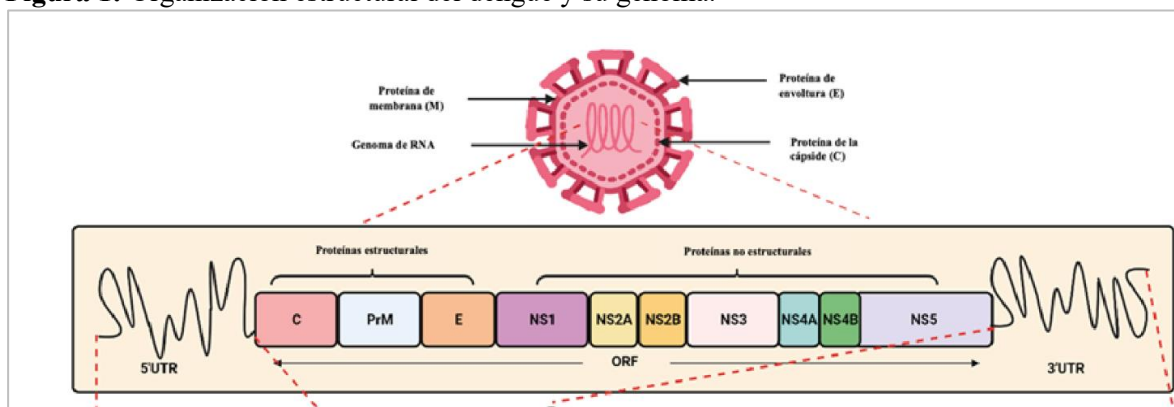
INTRODUCCIÓN

El dengue es un flavivirus de la familia *Flaviviridae*, se puede diferenciar genéticamente en 4 serotipos que consisten en (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4) (1), los vectores principales son *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, que se concentran con mayor frecuencia en las regiones tropicales y subtropicales, principalmente en Asia, el Caribe, África, el Pacífico y las Américas (2); la OMS estima que 3.900 millones de personas en 129 países están en riesgo de infección, lo que supone más de la mitad de la población mundial (3,4). En 2019 se produjo la mayor epidemia de la historia, con mas de 56 millones de casos notificados y 36.000 muertes registradas (5).

Con un diagnostico precoz y tratamientos adecuados la mortalidad se puede reducir hasta cifras menor a 1% (6), la clasificación actual del dengue por la OMS lo clasifica en: dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue grave (3).

En el año 2007 se describió por primera vez el DENV5, sin embargo, no se ha documentado casos oficiales de infección por este en el ser humano (7,8). El genoma viral del virus dengue codifica 10 proteínas: 3 proteínas estructurales (membrana; M, envoltura; E y cápside; C) con función componente y 7 proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5) involucradas en la replicación del ARN (9,10) (ver figura 1)

Figura 1: Organización estructural del dengue y su genoma.



Tomado de: Journal of SIDVI.2024 Mar20; 2024, Dengue Estado del Arte, Velasco-Penagos Juan Carlos1, Cano Díaz Ana Luz.

Tras la picadura del mosquito, el virus se inyecta en la piel, activando el sistema inmunológico, con respuesta de macrófagos, células dendríticas y células de Langerhans, que migran a ganglios linfáticos e inician la viremia, luego el serotipo infectante se fusiona con anticuerpos (inmunoglobulinas no neutralizantes) formando inmunocomplejos, infectando neutrófilos y macrófagos (11,12), con la

liberación de proteínas no estructurales como NS1 y citoquinas proinflamatorias, provoca inicialmente la injuria endotelial, que inicia todo el desarrollo de fuga plasmática; el papel de la NS1 va mucho más ligado a un daño en la membrana celular, por su degradación directa del ácido siálico y heparán sulfato que al final es tan grande el daño que se pierde la integridad del endotelio (13,14,15).

Las citoquinas principalmente el TNF- α y las interleucinas (IL), aumentan aún más la permeabilidad endotelial y en casos directos pueden generar vasodilatación potenciada por óxido nítrico mediado por IL-1 β tras la liberación plaquetaria (11,12,15). La alta afinidad del DENV por células madre, se ve reflejada en su interacción con células hematopoyéticas en la médula ósea, una de las principales consecuencias de la leucopenia y trombocitopenia inicial de la enfermedad, así mismo el virus infecta directamente las plaquetas, activándolas y provocando su apoptosis (16,17).

Son muchos los factores de riesgos asociados a la infección por dengue, pero uno de los crecientes en los últimos años son el sobrepeso y la obesidad, definidos como una acumulación anormal o excesiva de grasa que presenta un riesgo para la salud. (18,19), en la edad pediátrica existen distintos métodos para medir el peso corporal, no hay un estándar general que lo clasifique a diferencia de lo que vemos en adultos, se define el sobrepeso y la obesidad utilizando los estándares de la OMS. En niños y adolescentes utilizando puntos de corte de edad y sexo: sobrepeso definido como índice de masa corporal (IMC) $\geq$ percentil 85 y $<$ percentil 95 o porcentaje de peso para la altura de $> 110\%$; obesidad definida como IMC $\geq$ percentil 95 o porcentaje de peso para la altura de más de 120% .

La obesidad representa una problemática mundial de salud pública (20), en 2016, la OMS informó prevalecias de obesidad y sobrepeso superiores del 28.6% en la región de las Américas (21,22), algo preocupante sobretodo por el daño genético, inmunológico, inflamatorio, económico y social que representa esta condición, que día a día crece con mayor frecuencia, con un amplio margen en edades pediátricas (22,24).

Las implicaciones fisiopatológicas de la asociación de Obesidad y dengue, van ligadas al aumento de la respuesta inflamatoria guiada por citoquinas(18,19); desde la primera década del siglo XXI se vienen planteando hipótesis, como menciona Calabro P. et al (25), asociando el aumento de la deposición de tejido adiposo en individuos obesos conducía a una mayor producción de interleucina-seis (IL-6), interleucina-ocho (IL-8) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), este grupo de citoquinas fueron

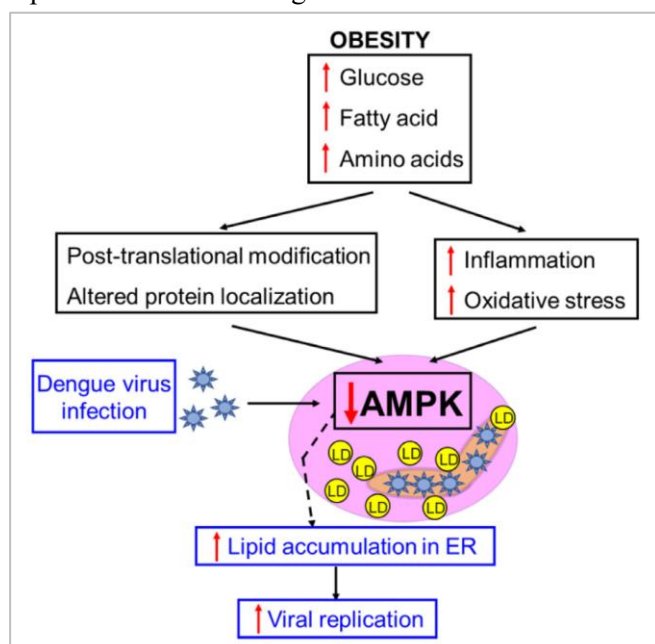
mediadores esenciales de la vía de inflamación que aumenta la permeabilidad capilar en los pacientes con dengue.

En 2018, Zulkipli, Dahlui et al (19), en un metanálisis incluyeron mas de 15 estudios que asociaron las variables obesidad y dengue, encontraron que había un 38% más de probabilidades de desarrollar una infección grave por dengue entre los pacientes obesos con dengue en comparación con los pacientes no obesos, así mismo Chao Ying chen et al (26), en 2023 presentaron un metanálisis que demostro que los pacientes con obesidad tienen un riesgo superior al 50% (OR = 1,50; IC del 95%: 1,15-1,97) de desarrollar una manifestación grave del dengue.

En 2024 Reinaldo Mercado et al. (29), en su estudio de cohorte encontraron que además de tener mayor susceptibilidad a la infección (OR 1.21; IC: 1.03-1,42), la obesidad también aumento la sintomatología por dengue con probabilidad de presentar fiebre (OR, 1,46; IC del 95%: 1,05-2,02), dolor de cabeza (OR, 1,51; IC del 95%: 1,07-2,14) y erupción cutánea (OR, 2,26; IC del 95%: 1,49-3,44) en comparación con los niños con peso normal.

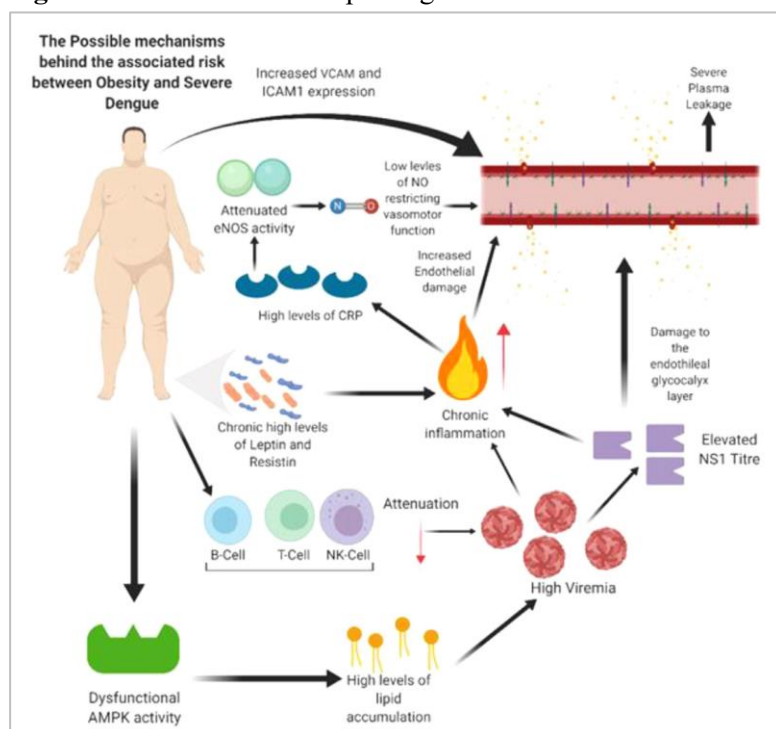
Se han documentado cuatro áreas clave que podrían explicar como la obesidad puede promover la patogénesis viral; en primer lugar, la obesidad disminuye la AMP-proteína quinasa (AMPK), lo que conduce a una acumulación de lípidos en el retículo endoplásmico (RE) que facilita la replicación viral (ver figura 2), en segundo lugar, la producción a largo plazo de adipocinas proinflamatorias que se encuentran en individuos obesos puede causar disfunción endotelial y plaquetaria y puede facilitar el daño endotelial, en tercer lugar, la obesidad también podría causar inflamación crónica, a través de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y posible daño al glucocáliz que se encuentra en el endotelio, Finalmente, la obesidad tiene varios efectos sobre la inmunomodulación que reduce la función de las células NK, la respuesta de las células B y T y aumenta la predisposición a respuestas de citoquinas proinflamatorias más fuertes después de la infección viral. Juntos, estos efectos pueden conducir a una mayor proliferación viral y un mayor daño tisular, los cuales podrían contribuir a dengue grave (ver figura 3) (27,28).

Figura 2 : Implicaciones de la disminucion de AMPK y acumulacion de lipidos en el RE, elevando la replicacion viral del dengue en los obesos



Tomado de Gallagher P, Chan KR, Rivino L, Yacoub S. The association of obesity and severe dengue: possible pathophysiological mechanisms. J Infect. 2020 Jul;81(1):10-16.

Figura 3 : Mecanismos fisiopatologicos de disfuncion endotelial en paciente obesos



Tomado de gallagher p, chan kr, rivino l, yacoub s. the association of obesity and severe dengue: possible pathophysiological mechanisms. j infect. 2020 jul;81(1):10-16.

CONCLUSIONES

La infección viral por dengue es una de las enfermedades transmitida por vectores con mayor morbimortalidad a nivel mundial, existen múltiples factores de riesgos que potencializan la gravedad de la enfermedad, entre ellos la obesidad. La génesis de ambas patologías es diferente, pero al asociarse potencian significativamente el riesgo de complicaciones y mortalidad, se ha descrito que hasta un 38% de los pacientes con esta asociación desarrollan dengue grave, todo esto ligado a mecanismos fisiopatológicos que muestran sobreexpresión de la respuesta inflamatoria que conlleva a liberación de citoquinas, daño tisular e injuria del endotelio; uno de los mensajes que destacamos en esta publicación es tener en cuenta que “Todo paciente con obesidad y dengue, desde el inicio parten con una respuesta inflamatorio superior”, por lo cual es importante un abordaje clínico diferente en estos pacientes.

También resaltamos la importancia de seguir creando políticas de salud pública que potencien la prevención de ambas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1) Sekaran SD, Liew ZM, Yam HC, Raju CS. The association between diabetes and obesity with Dengue infections. *Diabetol Metab Syndr*. 2022 Jul 21;14(1):101. doi: 10.1186/s13098-022-00870-5. PMID: 35864519; PMCID: PMC9301891.
- (2) Zulkipli MS, Dahlui M, Jamil N, Peramalah D, Wai HVC, Bulgiba A, Rampal S. The association between obesity and dengue severity among pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Feb 7;12(2):e0006263. doi: 10.1371/journal.pntd.0006263. PMID: 29415036; PMCID: PMC5819989.
- (3) *World Health Organization* . 2022. *Dengue and severe dengue*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue> Available from: [Google Scholar]
- (4) Bhatt S., Gething P.W., Brady O.J., Messina J.P., Farlow A.W., Moyes C.L., et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504–507. doi: 10.1038/nature12060. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]
- (5) Yang X., Quam M., Zhang T., Sang S. Global burden for dengue and the evolving pattern in the past 30 years. *J Travel Med*. 2021;28(8):taab146. doi: 10.1093/jtm/taab146. [pii] [DOI] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]



- (6) Lam P.K., Tam D.T., Diet T.V., Tam C.T., Tien N.T., Kieu N.T., et al. Clinical characteristics of dengue shock syndrome in Vietnamese children: a 10-year prospective study in a single hospital. *Clin Infect Dis.* 2013;57(11):1577–1586. doi: 10.1093/cid/cit594. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)[\[Ref list\]](#)
- (7) Roy S.K., Bhattacharjee S. *Dengue virus: epidemiology, biology, and disease aetiology.* *Can J Microbiol.* 2021;67(10):687–702. doi: 10.1139/cjm-2020-0572. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)[\[Ref list\]](#)
- (8) Mustafa M.S., Rasotgi V., Jain S., Gupta V. *Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): a new public health dilemma in dengue control.* *Med J Armed Forces India.* 2015;71(1):67–70. doi: 10.1016/j.mjafi.2014.09.011. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)[\[Ref list\]](#)
- (9) Kuhn R.J., Zhang W., Rossmann M.G., Pletnev S.V., Corver J., Lenches E., et al. *Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion.* *Cell.* 2002;108(5):717–725. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00660-8. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)[\[Ref list\]](#)
- (10) Journal of SIDVI.2024 Mar20; 2024, Dengue Estado del Arte, Velasco-Penagos Juan Carlos1, Cano Díaz Ana Luz
- (11) Khetarpal N., Khanna I. Dengue fever: causes, complications, and vaccine strategies. *J Immunol Res.* 2016;2016 doi: 10.1155/2016/6803098. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)[\[Ref list\]](#)
- (12) 12.Guzman M.G., Gubler D.J., Izquierdo A., Martinez E., Halstead S.B. Dengue infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16055. doi: 10.1038/nrdp.2016.55. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)[\[Ref list\]](#)
- (13) 13.Chen H.R., Lai Y.C., Yeh T.M. Dengue virus non-structural protein 1: a pathogenic factor, therapeutic target, and vaccine candidate. *J Biomed Sci.* 2018;25(1):58. doi: 10.1186/s12929-018-0462-0. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)[\[Ref list\]](#)
- (14) 14.Halstead S.B. Immune enhancement of viral infection. *Prog Allergy.* 1982;31:301–364. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)[\[Ref list\]](#)

- (15) 15.Rothman A.L. Immunity to dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(8):532–543. doi: 10.1038/nri3014. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)][[Ref list](#)]
- (16) 16.Kuczera D., Assolini J.P., Tomiotto-Pellissier F., Pavanelli W.R., Silveira G.F. Highlights for dengue immunopathogenesis: antibody-dependent enhancement, cytokine storm, and beyond. *J Interferon Cytokine Res*. 2018;38(2):69–80. doi: 10.1089/jir.2017.0037. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)][[Ref list](#)]
- (17) 17.Meuren L.M., Prestes E.B., Papa M.P., de Carvalho L., Mustafá Y.M., da Costa L.S., et al. Infection of endothelial cells by dengue virus induces ROS production by different sources affecting virus replication, cellular activation, death and vascular permeability. *Front Immunol*. 2022;13 doi: 10.3389/fimmu.2022.810376. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)][[Ref list](#)]
- (18) 19.*World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health 2017. Available from: http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/en/. [[Google Scholar](#)][[Ref list](#)]*
- (19) Zulkipli MS, Dahlui M, Jamil N, Peramalah D, Wai HVC, Bulgiba A, Rampal S. The association between obesity and dengue severity among pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Feb 7;12(2):e0006263. doi: 10.1371/journal.pntd.0006263. PMID: 29415036; PMCID: PMC5819989.
- (20) 20.Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766–81. Epub 2014/06/02. doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8); PubMed Central PMCID: PMCPMC4624264. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)][[Ref list](#)]
- (21) 21.*World Health Organization. Global Health Observatory data repository: Prevalence of overweight among adults, BMI $\geq$ 30, age-standardized estimates by WHO region. 2017. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.REGION2480A?lang=en>. [[Google Scholar](#)][[Ref list](#)]*
- (22) 22.*World Health Organization. Global Health Observatory data repository: Prevalence of overweight among adults, BMI $\geq$ 25, age-standardized estimates by WHO region. 2017. Available*

from: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.GLOBAL2461A?lang=en>. [[Google Scholar](#)][[Ref list](#)]

- (23) 23.Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, et al. Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2012;6(8). [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)][[Ref list](#)]
- (24) 24.World Health Organization. Dengue and Severe Dengue 2017. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>. [[Google Scholar](#)][[Ref list](#)]
- (25) Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ET. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1112–3. Epub 2005/09/20. doi: [10.1016/j.jacc.2005.06.017](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.06.017) . [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)][[Ref list](#)]
- (26) Chen CY, Chiu YY, Chen YC, Huang CH, Wang WH, Chen YH, Lin CY. Obesity as a clinical predictor for severe manifestation of dengue: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2023 Jul 31;23(1):502. doi: [10.1186/s12879-023-08481-9](https://doi.org/10.1186/s12879-023-08481-9). PMID: 37525106; PMCID: PMC10388491.
- (27) Chiu YY, Lin CY, Yu LS, Wang WH, Huang CH, Chen YH. The association of obesity and dengue severity in hospitalized adult patients. *J Microbiol Immunol Infect*. 2023 Apr;56(2):267-273. doi: [10.1016/j.jmii.2022.08.008](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.08.008). Epub 2022 Aug 18. PMID: 36055945.
- (28) Gallagher P, Chan KR, Rivino L, Yacoub S. The association of obesity and severe dengue: possible pathophysiological mechanisms. *J Infect*. 2020 Jul;81(1):10-16. doi: [10.1016/j.jinf.2020.04.039](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.039). Epub 2020 May 12. PMID: 32413364.
- (29) Mercado-Hernandez R, Myers R, Bustos Carillo FA, Zambrana JV, López B, Sanchez N, Gordon A, Balmaseda A, Kuan G, Harris E. Obesity Is Associated With Increased Pediatric Dengue Virus Infection and Disease: A 9-Year Cohort Study in Managua, Nicaragua. *Clin Infect Dis*. 2024 Oct 15;79(4):1102-1108. doi: [10.1093/cid/ciae360](https://doi.org/10.1093/cid/ciae360). PMID: 39004909; PMCID: PMC11478807