

Infecciones respiratorias y diabetes mellitus: situación actual

Respiratory tract infections and diabetes mellitus: Current situation

 Carvajal Castaño Luisa María, MD^{1*}  Gary David Bastidas Rueda, MD²  Sofía Belen Quisigüña Cárdenas, MD³  Rosalba Elizabeth Moreira Rojas, MD⁴  Marcela Karina Romero Ortega, MD³  Jaramillo Palacios Carlos Luis, MD⁵  Carlos Amador Guerrón Tumipamba,  Carlos Gabriel Pico Arias, MD⁶  Ortiz Escobar Robert Daniel, MD⁷  Christian Alejandro Mora Velasco

¹Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

²Hospital General Docente de Calderón/ Clínica Pasteur.

³Hospital General Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social Ambato.

⁴Hospital De Especialidades Eugenio Espejo.

⁵Hospital Básico Macará-Loja.

⁶Unidad Operativa Tipo C "Centro Histórico".

⁷Hospital General Instituto Ecuatoriano Seguridad Social San Francisco.

*Autor de correspondencia: Carvajal Castaño Luisa María, MD, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

Correo electrónico: lui.krvajal@hotmail.com

Received/Recibido: 12/28/2020 Accepted/Aceptado: 01/15/2021 Published/Publicado: 02/10/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.5111016>

Resumen

La diabetes mellitus (DM) ha sido ampliamente reconocida como una de las epidemias globales más importantes, con cifras exorbitantes de morbilidad y mortalidad. Gran parte de esta carga se atribuye a las complicaciones microvasculares y macrovasculares de esta enfermedad. Sin embargo, un aspecto importante de la DM que es típicamente infravalorado es la susceptibilidad a infecciones en general. Los pacientes con DM no sólo son más propensos a las infecciones, sino también a mostrar un curso de enfermedad menos favorable, mayor índice de hospitalización e incidencia de complicaciones asociadas al proceso infeccioso, además de peor respuesta al tratamiento. Las infecciones respiratorias (IR) son especialmente prominentes en este escenario. Esto obedece a un extenso catálogo de fenómenos fisiopatológicos observados en la inmunidad celular y humoral en los pacientes diabéticos; al igual que cambios estructurales y funcionales observados en los pulmones en esta población de pacientes. El objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos fisiopatológicos implicados en la disfunción inmunitaria del paciente diabético, fomentando la búsqueda de nuevas estrategias para el abordaje y terapéutica de las IR en esta población.

Palabras clave: Diabetes mellitus, infecciones respiratorias, complicaciones, inmunidad celular, inmunidad humoral.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) has been widely recognized as one of the most important global epidemics, with exorbitant amounts of morbidity and mortality. A large proportion of this load is attributed to the microvascular and macrovascular complications of this disease. However, an important yet typically undervalued aspect of DM is the general susceptibility to infections. Patients with DM are not only more prone to infections, but they also display less favorable clinical courses, higher hospitalization rates, higher incidence of infection-related complications, and worse treatment response. Respiratory infections (RI) are especially prominent in this scenario. This stems from an extensive catalogue of pathophysiological phenomena seen in the cellular and humoral immunity of diabetic patients; as well as structural and functional changes found in this population's lungs. The objective of this review is to assess the pathophysiologic phenomena implicated in the immunological dysfunction of DM, promoting the search for new strategies for the management and treatment of RI in this group.

Keywords: Diabetes mellitus, respiratory infections, complications, cellular immunity, humoral immunity.

Con el pasar de las décadas, el ámbito médico ha visto múltiples modificaciones en el patrón de comportamiento epidemiológico de las enfermedades que más frecuentemente afectan a la población. Este proceso de variación dinámica se conoce como transición epidemiológica, donde nuevas entidades ocupan los principales puestos de morbimortalidad¹. Históricamente, las enfermedades infecciosas fueron la principal causa de muerte hasta el advenimiento de los antibióticos, posterior a lo cual empezaron a tomar los primeros lugares en morbilidad y mortalidad las enfermedades crónicas no transmisibles como las enfermedades cardiovasculares y condiciones relacionadas, como la diabetes mellitus (DM)².

Por múltiples razones, la DM ha sido etiquetada como la epidemia del siglo XXI, manejando cifras de prevalencia entre 10-35% en distintos países, y una prevalencia estimada global de 9,3%; y se calcula que ascienda hasta el 11% para el año 2045. Esto corresponde a la cifra exorbitante 700 millones de personas a nivel mundial³. Números tan abrumadores obligan a la comunidad científica a buscar constantemente nuevas estrategias que optimicen la prevención y ralenticen la progresión de la enfermedad y la aparición de complicaciones inherentes a esta patología. Estas incluyen varias entidades microvasculares y macrovasculares que comprometen severamente la calidad y expectativa de vida del paciente diabético⁴. Sin embargo, un aspecto importante de la DM que es típicamente infravalorado es la susceptibilidad a infecciones en general, en particular debido al impacto que generan los estados hiperglucémicos crónicos en la inmunidad humoral⁵. Los pacientes con DM no sólo son más propensos a las infecciones, sino también a mostrar un curso de enfermedad menos favorable, mayor índice de hospitalización e incidencia de complicaciones asociadas al proceso infeccioso, además de peor respuesta al tratamiento^{5,6}.

Las infecciones respiratorias (IR) son especialmente prominentes en este escenario. La DM se ha identificado como un factor de riesgo independiente para infecciones del tracto respiratorio bajo, en especial infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, bacterias gram-negativas y hongos; agentes muy infrecuentes en el paciente sano. De igual manera, el paciente diabético presenta mayores índices de morbilidad y mortalidad en los casos de infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y virus de la influenza⁷. Debido a esto, el objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos fisiopatológicos implicados en la disfunción inmunitaria del paciente diabético, fomentando la búsqueda de nuevas estrategias para el abordaje y terapéutica de las IR en esta población.

Fisiopatología de la disfunción inmunitaria del diabético

La DM favorece la instalación de IR al impactar de manera deletérea el sistema inmunológico y generar medios viables para la proliferación bacteriana, dificultando su abordaje⁸. Los mecanismos fisiopatológicos incluyen la falla inmunológica celular, la deficiencia inmunológica humoral y trastornos propios del órgano diana, el pulmón. En relación a las alteraciones de la inmunidad celular, se ha observado que la hiperglicemia disminuye la quimiotaxis, la fagocitosis y la capacidad bactericida de las células del sistema inmune innato⁹. Además, se ha vinculado con inhibición de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, disminuyendo la producción de radicales libres de oxígeno utilizados para atacar a los agentes patógenos por medio del mecanismo conocido como "estallido respiratorio"¹⁰.

Además, en el pulmón también existe compromiso de las células inmunitarias locales. En este escenario juegan un rol central los macrófagos alveolares (MA), los cuales pueden modificar su perfil fenotípico típico M0 hacia perfiles proinflamatorios tipo M1 (clásico) o M2 (alternativo) en el contexto de ciertas enfermedades¹¹. Típicamente, el fenotipo M1 tiene la capacidad de generar resistencia a infecciones virales e infecciones bacterianas intracelulares. Por la elevada producción de IL-6, TNF- α e IL-12, este fenotipo es clásicamente categorizado como proinflamatorio¹². Contrariamente, los MA de fenotipo M2 tienen una naturaleza más inmunomoduladora, participando en procesos como el remodelado tisular, y tienden a participar en procesos alérgicos y parasitarios, razón por la cual son llamados macrófagos alternativamente activados¹³.

En el paciente diabético se ha demostrado que los MA tienen una función fagocítica deficiente, lo cual tiende a normalizarse en estados euglucémicos¹⁴. Estos también presentan una síntesis y secreción deficiente de IL-1, TNF- α y otras citocinas proinflamatorias, por lo que tiende a haber una especialización deficiente hacia el fenotipo M1. Esto torna más vulnerable al paciente diabético a la instalación y desarrollo de infecciones virales y bacterianas¹⁵. Consecutivamente, al igual que en el resto de las células con función fagocítica, los MA presentan una pobre capacidad bactericida por la disminución en la producción de radicales libres de oxígeno¹⁶.

La hiperglucemia sostenida también altera significativamente la inmunidad humoral. A pesar de que la inflamación crónica es un sello casi invariable de la DM, se ha observado que en el contexto de las infecciones bacterianas existe una respuesta inflamatoria aguda pobre a los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos por un déficit en el reconocimiento de los monocitos¹⁷. Esto se ha atribuido a una regulación en baja de los receptores tipo Toll-like 4 (TLR4) como respuesta a los estados hiperinsulinémicos compensatorios de la DM tipo 2¹⁸. Por otro lado, los monocitos en el paciente diabético también presentan dificultad para el cambio de perfil inmunológico de proinflamatorio a antiinflamatorio en respuesta a la interleucina 10 (IL-10), lo que sugiere que las células inmunitarias del paciente

diabético puedan ser resistentes a los efectos de IL-10¹⁹. De igual manera, hay menor secreción de interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Por otro lado, los procesos de glicación no enzimática de las inmunoglobulinas ocurren en proporción al aumento en los niveles de la HbA1c, lo cual reduce la funcionalidad biológica de los anticuerpos. No obstante, la importancia clínica de este mecanismo aún no ha sido esclarecida²⁰. Sin embargo, la glicación de otras proteínas endógenas, especialmente la albúmina, parece tener un impacto clave en la actividad de la inmunidad humoral, al generar nuevo epítomos, promoviendo la formación de autoanticuerpos²¹.

En lo que concierne al sistema del complemento, los estados hiperglucémicos aumentan la expresión y secreción de las proteínas C3 y C4. En el pulmón, esto se ha asociado con un estado inflamatorio crónico y eventualmente, el desarrollo de fibrosis²². Igualmente, se ha descrito que la fijación de la glucosa al sitio de unión del complemento interfiere con los mecanismos de adhesión de C3 a la membrana de las bacterias, y por ende interfiere con la opsonización. Además, también parece inhibir los receptores del complemento, al igual que la fagocitosis mediada por el receptor Fc en neutrófilos¹⁰.

A nivel celular, la mitocondria sufre ciertas modificaciones que parecen tener un rol importante en el contexto del daño tisular pulmonar relacionado a la diabetes y se ha demostrado que en estados hiperglucémicos prolongados la mitocondria genera de forma excesiva especies reactivas de oxígeno (ERO)²³. Esto conlleva alteraciones en la estructura de las membranas lipídicas, finalizando en la aparición de poros en las distintas membranas estructurales en la mitocondria, lo que resulta en la activación de los mecanismos de muerte celular programada por vía del citocromo C²⁴. En contraste, se ha observado que el uso de antioxidantes puede disminuir estos cambios celulares y mitigar la disfunción mitocondrial. Por ende, el estrés oxidativo es una posible diana terapéutica atractiva para contrarrestar las alteraciones estructurales del pulmón producto observadas en la DM²⁵.

El pulmón diabético: cambios estructurales y funcionales

Si bien la afectación del sistema inmunológico es importante para la predisposición a infecciones en el paciente diabético, también existen otras modificaciones que contribuyen a su elevada morbilidad y mortalidad. Estas varían de órgano a órgano, si bien todas son el resultado de los estados hiperglucémicos persistentes. Particularmente, a nivel pulmonar existe una amplia variedad de alteraciones al punto tal de que algunos autores han denominado este estado como "pulmón diabético"²⁶. Notoriamente, la elevación de las concentraciones de glucosa en la membrana basolateral promueve la proliferación bacteriana en la luz del tracto respiratorio, especialmente en el caso de *Staphylococcus aureus*. A la inversa, la utilización de metformina parece disminuir la proliferación bacteriana²⁷. Específicamente en tejido pulmonar, se ha descrito

hiporreactividad de los macrófagos alveolares y los monocitos en estados hiperglucémicos, fenómeno particularmente importante en la instauración y progresión de la tuberculosis²⁸.

Desde el punto de vista mecánico y funcional, en el pulmón del paciente con DM se han reportado alteraciones que, si bien no aumentan el riesgo de padecer IR, si tienen impacto en el curso de las infecciones ya establecidas. Estas incluyen factores como los volúmenes pulmonares, la capacidad de difusión de los gases, la respuesta ventilatoria a las variaciones de los gases en sangre y la fuerza de los músculos respiratorios²⁹. En lo que respecta a los volúmenes pulmonares, en estudios de gran envergadura como el NHANES III y el Framingham Heart Study se ha reportado que los pacientes diabéticos tienen un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) menor en comparación con los no diabéticos³⁰. Análisis de múltiples estudios también subrayan una disfunción pulmonar moderada con tendencia hacia un patrón pulmonar restrictivo, lo cual refleja una pérdida de las reservas pulmonares. Dicho patrón parece estar relacionado con procesos de glicación no enzimática y una subsecuente acumulación de colágeno en los pulmones que se traduce en una disminución de la elasticidad³¹. Esto podría representar un problema importante en casos donde aumenta la demanda pulmonar, como las IR³².

Por otro lado, también es importante resaltar que en el paciente diabético hay una disminución a la capacidad de difusión del monóxido de carbono, producto de la microangiopatía diabética. Esto se ha atribuido al engrosamiento de la membrana alveolocapilar, lo cual, si bien no parece tener importancia clínica en los pacientes sanos, parece cobrar protagonismo en contextos de hipersolicitación respiratoria²⁶. De igual manera, también hay una respuesta disminuida a estímulos hipóxicos debido a disfunción de los quimiorreceptores periféricos³³.

Asimismo, se ha sugerido que en la neuropatía diabética puede haber alteración en el tono broncomotor y en el control de la ventilación, hallazgos presentes en hasta 30% de los pacientes diabéticos en asociación con importante morbilidad y mortalidad³⁴. El daño en la inervación del sistema respiratorio parece causar respuestas a estímulos periféricos y centrales nulas o atenuadas³⁵. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que pacientes sin neuropatía diabética presentan una repuesta disminuida a la hipercapnia, sugiriendo que la diabetes per se compromete esta quimiosensibilidad, independientemente de la neuropatía diabética³⁶.

Por último, pero no menos importante, investigaciones sobre la fuerza de los músculos respiratorios de los pacientes diabéticos han identificado una disminución en su capacidad contráctil. Independientemente del mecanismo que explique este hallazgo, esta reducción de la fuerza muscular ventilatoria contribuye en parte a la aparición de patrones restrictivos pulmonares, y a la disminución de los volúmenes pulmonares³⁷.

Es indudable que la diabetes como enfermedad crónica genera diferentes impactos en múltiples órganos del cuerpo, como es bien conocido, y el sistema respiratorio no está exento de esto. Debido a la extensa morbimortalidad de las infecciones respiratorias en el paciente diabético, resulta de vital importancia abordar desde diferentes perspectivas todos los mecanismos involucrados con el objetivo de elaborar nuevas estrategias terapéuticas que permitan el abordaje óptimo del paciente diabético en esta situación.

References

1. Heuveline P, Guillot M, Gwatkin DR. The uneven tides of the health transition. *Soc Sci Med* 1982. 2002;55(2):313–22.
2. McKeown RE. The Epidemiologic Transition: Changing Patterns of Mortality and Population Dynamics. *Am J Lifestyle Med*. 2009;3(1 Suppl):19S-26S.
3. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843.
4. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3–16.
5. Millán C. Las otras complicaciones de la diabetes mellitus. *Diabetes Práctica*. 2014;05(03):97–144.
6. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared with the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018;41(3):513–21.
7. Klekotka RB, Mizgala E, Król W. The etiology of lower respiratory tract infections in people with diabetes. *Pneumonol Alergol Pol*. 2015;83(5):401–8.
8. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26(3–4):259–65.
9. Xiu F, Stanojčić M, Diao L, Jeschke MG. Stress Hyperglycemia, Insulin Treatment, and Innate Immune Cells. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:1–9.
10. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *Am J Med Sci*. 2016;351(2):201–11.
11. Bazzan E, Tinè M, Radu C, Turato G, Mutti E, Simioni P, et al. Phenotypes of alveolar macrophages in normal human lung and their polarization with disease. *Eur Respir J*. 2014;44(Suppl 58):P1472.
12. Atri C, Guerfali FZ, Laouini D. Role of Human Macrophage Polarization in Inflammation during Infectious Diseases. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1801.
13. Allard B, Panariti A, Martin JG. Alveolar Macrophages in the Resolution of Inflammation, Tissue Repair, and Tolerance to Infection. *Front Immunol*. 2018;9:1777.
14. Ferracini M, Martins J, Campos M, Anger D, Jancar S. Impaired phagocytosis by alveolar macrophages from diabetic rats is related to the deficient coupling of LTs to the FcγR signaling cascade. *Mol Immunol*. 2010;47:1974–80.
15. Martins JO, Ferracini M, Anger DBC, Martins DO, Ribeiro LF, Sannomiya P, et al. Signaling pathways and mediators in LPS-induced lung inflammation in diabetic rats: role of insulin. *Shock* Augusta Ga. 2010;33(1):76–82.
16. Sunahara KKS, Martins JO. Alveolar macrophages in diabetes: friends or foes? *J Leukoc Biol*. 2012;91(6):871–6.
17. Graves D, Kayal R. Diabetic complications and dysregulated innate immunity. *Front Biosci*. 2008;13:1227–39.
18. Ghanim H, Mohanty P, Deopurkar R, Sia CL, Korzeniewski K, Abuayshah S, et al. Acute modulation of toll-like receptors by insulin. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1827–31.
19. Khondkaryan L, Margaryan S, Poghosyan D, Manukyan G. Impaired Inflammatory Response to LPS in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Inflamm*. 2018;2018:1–6.
20. Peleg AY, Weerathna T, McCarthy JS, Davis TME. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(1):3–13.
21. Raghav A, Ahmad J, Alam K. Nonenzymatic glycosylation of human serum albumin and its effect on antibodies profile in patients with diabetes mellitus. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176970.
22. Young GA, Kendall S, Brownjohn AM. Complement activation during CAPD. *Nephrol Dial Transpl*. 1993;8(12):1372–5.
23. Blake R, Trounce IA. Mitochondrial dysfunction and complications associated with diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(4):1404–12.
24. Lindblom R, Higgins G, Coughlan M, de Haan JB. Targeting Mitochondria and Reactive Oxygen Species-Driven Pathogenesis in Diabetic Nephropathy. *Rev Diabet Stud RDS*. 2015;12(1–2):134–56.
25. Sivitz WI, Yorek MA. Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12(4):537–77.
26. Pitocco D, Fuso L, Conte EG, Zaccardi F, Condoluci C, Scavone G, et al. The diabetic lung--a new target organ? *Rev Diabet Stud RDS*. 2012;9(1):23–35.
27. Garnett JP, Baker EH, Naik S, Lindsay JA, Knight GM, Gill S, et al. Metformin reduces airway glucose permeability and hyperglycaemia-induced *Staphylococcus aureus* load independently of effects on blood glucose. *Thorax*. 2013;68(9):835–45.
28. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(12):737–46.
29. Kuitert L. The lung in diabetes - Yet another target organ? *Chron Respir Dis*. 2008;5(2):67–8.
30. Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, O'Connor GT, Gottlieb DJ. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(6):911–6.
31. Yeh H-C, Punjabi NM, Wang N-Y, Pankow JS, Duncan BB, Cox CE, et al. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care*. 2008;31(4):741–6.
32. van den Borst B, Gosker HR, Zeegers MP, Schols AMWJ. Pulmonary

function in diabetes: a metaanalysis. *Chest*. 2010;138(2):393–406.

33. Weisbrod CJ, Eastwood PR, O'Driscoll G, Green DJ. Abnormal ventilatory responses to hypoxia in Type 2 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2005;22(5):563–8.
34. Bottini P, Scionti L, Santeusanio F, Casucci G, Tantucci C. Impairment of the respiratory system in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Nutr Metab*. 2000;13(3):165–72.
35. Nishimura M, Miyamoto K, Suzuki A, Yamamoto H, Tsuji M, Kishi F, et al. Ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia in patients with diabetes mellitus. *Thorax*. 1989;44(4):251–7.
36. Fuso L, Paladini L, Pitocco D, Musella T, Contu C, Maugeri L, et al. Pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide: a marker of depressed hypercapnic drive in type 1 diabetes mellitus? *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2011;28(11):1407–11.
37. Fuso L, Pitocco D, Longobardi A, Zaccardi F, Contu C, Pozzuto C, et al. Reduced respiratory muscle strength and endurance in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(4):370–5.