



Vacunas

www.elsevier.es/vac



Revisión

Obesidad, inmunidad y vacunación



F. Fariñas Guerrero^{a,c,*} y R.M. López Gigosos^{b,c}

^a Instituto de Inmunología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Grupo Ynmun, Málaga, España

^b Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública e Historia de la Ciencia, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, España

^c Grupo de Estudio de la Infección, Inmunidad y Vacunación del paciente inmunocomprometido y geriátrico (GEVIG), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Sobrepeso
Obesidad
Inmunidad
Vacuna
Inmunogenicidad
Infecciones
Inflamación
Microbioma

R E S U M E N

Las vacunas constituyen una herramienta fundamental en la prevención de las enfermedades infecciosas. Tras la vacunación tiene lugar una compleja interacción entre el producto vacunal y el sistema inmunitario del receptor, cuyo resultado es la protección frente a la enfermedad. Se observa una elevada variabilidad en las respuestas inmunitarias a la vacunación tanto individuales como poblacionales; en la actualidad, estas diferencias no son bien comprendidas. Se conocen algunos factores del receptor bien estudiados como la edad, el sexo, la genética, el historial inmunológico... sin embargo, otros como el sobrepeso y la obesidad son menos conocidos. Existe evidencia de que un índice de masa corporal muy alto es un factor de riesgo importante para las infecciones en general, y de que el tejido graso tiene un papel claro en la modulación del sistema inmunitario; también se han observado niveles subóptimos de seroconversión vacunal en personas obesas. A lo largo del documento se ha revisado la inmunidad y la protección inducidas por diversas vacunas en personas con sobrepeso. Se estudia también la reactogenicidad a las vacunas en personas. Finalmente se expone la relación entre microbioma, inmunidad y obesidad que es motivo de recientes investigaciones.

© 2021 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Obesity, immunity and vaccination

A B S T R A C T

Vaccines are a fundamental tool in the prevention of infectious diseases. Following vaccination, a complex interaction takes place between the vaccine product and the recipient's immune system, the result of which is protection against the disease. High variability is observed in both individual and population immune responses to vaccination; at present, these differences are not well understood. Some well-studied receptor factors such as age,

Keywords:

Overweight
Obesity
Immunity
Vaccine

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: farinas.inmunologia@gmail.com (F. Fariñas Guerrero).

<https://doi.org/10.1016/j.vacun.2021.07.001>

1576-9887/© 2021 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Immunogenicity
Infection
Inflammation
Microbiome

sex, genetics, immune history... however, others such as overweight and obesity are less well known. There is evidence that a very high body mass index is an important risk factor for infections in general and that fatty tissue has a clear role in modulating the immune system; suboptimal levels of vaccine seroconversion have also been observed in obese people. Throughout the document a review of the immunity and protection induced by various vaccines in overweight people is presented. Reactogenicity to vaccines in people is also being studied. Finally, the relationship between the microbiome, immunity and obesity, which is the subject of recent research, is exposed.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El sobrepeso y la obesidad son un problema de salud pública creciente a nivel mundial, y que afecta a todos los grupos etarios. Ambas se consideran enfermedades multifactoriales que producen una acumulación excesiva de tejido adiposo. Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que hay más de 2.500 millones de personas adultas en el mundo con exceso de peso, de las cuales aproximadamente 650 millones, son obesas¹. Desde 1975 la obesidad se ha casi triplicado en todo el mundo. Estas cifras han hecho que la Asamblea Mundial de Salud declarase ya en 2004 a la obesidad como la epidemia del siglo XXI. Si se mantienen las tendencias actuales, las proyecciones indican que para 2030 casi el 40% de la población mundial tendrá sobrepeso y uno de cada 5 individuos será obeso². Aunque uno de los objetivos de la OMS para el 2025 es reducir considerablemente este crecimiento e incluso invertirlo, la inmensa mayoría de los expertos en obesidad lo consideran poco o nada probable.

En relación al sobrepeso y la obesidad infantil y juvenil, las cifras tampoco son nada optimistas. El exceso de peso en las poblaciones más jóvenes continúa posicionándose como uno de los problemas de salud pública más importantes, afectando tanto a países desarrollados como a aquellos que tienen una renta media y baja, siendo estos últimos los que presentan actualmente un ascenso más rápido en las cifras³. En 2019, la OMS estimaba que 38,2 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso u obesidad.

El problema de la obesidad infanto-juvenil es preocupante por su magnitud, pero también porque conduce a su persistencia en la edad adulta, lo que constituye un factor de riesgo importante para el padecimiento de otras enfermedades⁴. El inicio de la obesidad en la segunda década de la vida es un factor predictivo de padecimiento de obesidad en la edad adulta. Padecer obesidad durante periodos prolongados se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, inflamatorias, diabetes y cáncer, entre otras^{5,6}. Además de un problema de salud, la obesidad tiene otras implicaciones sociales y económicas que requieren una consideración y planificación adecuadas.

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación excesiva de tejido graso que se considera perjudicial para la salud. Puede medirse a través del índice de masa corporal (IMC), también conocido como índice de Quetelet, que se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos por el cuadrado de la talla en metros. El IMC clasifica a

los individuos como de bajo de peso ($IMC \leq 18,5 \text{ kg/m}^2$), peso normal ($18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$), obeso ($30,0-34,9 \text{ kg/m}^2$) u obesidad grave ($\geq 35 \text{ kg/m}^2$).

Actualmente la obesidad se considera un trastorno nutricional que tiene su origen en una interacción entre factores genéticos, ambientales y conductuales, siendo quizás este último el factor más importante⁷. El resultado y la suma de estos factores ha sido el que en las 3 últimas décadas se ha producido un fuerte aumento del sobrepeso y la obesidad en el conjunto de la población de la Unión Europea, y a nivel mundial.

La asociación existente entre la obesidad y el desarrollo de numerosas enfermedades crónicas está actualmente bien establecida. La obesidad constituye un claro factor de riesgo para el desarrollo de numerosas enfermedades como la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico, las enfermedades cardiovasculares (principalmente cardiopatías y accidentes cerebrovasculares), la hipertensión arterial y el cáncer (de esófago, colon, mama —en mujeres posmenopáusicas—, endometrio y renal). También se relaciona con otros problemas de salud como trastornos locomotores, alteraciones respiratorias (asma, infecciones...), digestivas, psicológicas (falta de autoestima, ansiedad, depresión) y evidentemente, inmunológicas⁸. También y como se ha puesto en evidencia, es un factor de riesgo importante para las infecciones en general y para el desarrollo de las formas graves de COVID-19 en particular⁹.

Obesidad y sistema inmunitario

El tejido adiposo fue considerado durante muchísimos años un conjunto de células cuya principal función era la de servir como almacén de grasa; un tejido inerte desde el punto de vista inmunitario. Solo desde hace muy poco tiempo, se han ido descubriendo más funciones de este tejido y entre ellas, su papel en la modulación del sistema inmunitario.

Las adipocinas o adipocitocinas constituyen un conjunto de moléculas inmunomoduladoras producidas por el tejido adiposo¹⁰. Entre estas destacan moléculas como la leptina (del griego *leptos* = delgado). Descubierta en 1949¹¹, una de las funciones más importantes de la leptina es la de inhibir el apetito. Sus niveles circulantes son proporcionales a la cantidad de grasa corporal, es decir, cuanto mayor es la cantidad de tejido adiposo que tiene una persona, mayor es la producción de leptina¹². La distribución de la leptina a través del torrente sanguíneo conduce a distintos efectos; en el hipotálamo

induce la síntesis y secreción de moléculas que regulan el apetito como son los péptidos anorexígenos, y suprime la producción de otras como los péptidos orexígenos¹³. Otro efecto importante de la leptina es incrementar la tasa metabólica y la temperatura corporal, reduciendo la producción de grasa (lipogénesis) y aumentando su uso (lipólisis)¹⁴.

Por otro lado, la leptina también desarrolla su actividad a nivel inmunológico, sobreactivando la respuesta inmunitaria hacia un perfil pro-inflamatorio. Así, a mayor cantidad de grasa corporal, mayor cantidad de leptina y consecuentemente mayor inflamación¹⁵.

Otra adipocina importante es la adiponectina. Esta molécula participa en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos aumentando la sensibilidad a la insulina, y por consiguiente haciendo que esta hormona actúe de forma más adecuada¹⁶. También tiene un papel importante en el establecimiento de respuestas tendientes al control de la inflamación¹⁷. Contrariamente a lo que ocurre con la leptina, los niveles circulantes de adiponectina son inversamente proporcionales al porcentaje de grasa corporal. Se suelen encontrar concentraciones de adiponectina reducidas en pacientes con obesidad, diabetes mellitus de tipo 2 o con enfermedad arterial coronaria, pudiendo ser indicativo de un peor pronóstico de dichas enfermedades.

Visto el papel antagónico de ambas moléculas, parece obvio pensar que las personas obesas, que presentan una menor producción de adiponectina concomitantemente a una mayor producción de leptina, presentarán un desequilibrio hacia la presencia de respuestas pro-inflamatorias. Esto puede traducirse finalmente en la estimulación de la producción de citocinas como la IL1 β y la IL6, las cuales a su vez pueden incrementar los niveles de inflamación, lo que se objetiva por un incremento de la producción de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), el amiloide sérico A o la hepcidina, entre otras. A este tipo de inflamación se le denomina inflamación crónica de bajo grado, inflamación silenciosa o inflamación metabólica¹⁸.

Esta inflamación metabólica, frecuente en personas obesas, es responsable del padecimiento de enfermedades como diabetes tipo 2, hipertensión arterial e hiperlipidemia con hipertrigliceridemia, es decir, del síndrome metabólico¹⁹. No solo esto. Un estado de inflamación metabólica incrementa de forma significativa el riesgo de padecer algunos tipos de alergias como el asma, enfermedades autoinmunes, algunos tipos de cáncer, infecciones o respuestas vacunales insuficientes²⁰.

Obesidad e infección

Como se ha descrito ya anteriormente, las personas obesas o con sobrepeso no solo presentan alteraciones de tipo metabólico, sino también de tipo inmunitario. Estas alteraciones inmunitarias se traducen también en una mayor susceptibilidad y/o severidad de las infecciones y en respuestas deficientes a las vacunas.

Se conoce desde hace ya décadas que la obesidad produce alteraciones en el funcionamiento de la mayoría de las células inmunitarias, como son linfocitos T, B y NK, y también que estos pacientes tienen macrófagos y neutrófilos con menor capacidad fagocitaria, así como una menor actividad

microbicida intracelular²¹⁻²³. Estas alteraciones inmunitarias contribuyen de forma importante y significativa al incremento en la susceptibilidad a las infecciones producidas por todo tipo de microorganismos, y muy especialmente a virus y bacterias²⁴⁻²⁶, siendo controvertido su papel en las infecciones e infestaciones parasitarias.

Algunos estudios ponen de manifiesto que las personas obesas hospitalizadas presentan una mayor susceptibilidad al desarrollo de infecciones bacterianas y de sus complicaciones, como las neumonías²⁷, las infecciones asociadas a catéter²⁸ y las urinarias²⁹, lo que incrementa de forma notable el riesgo de muerte. Los niños obesos tienen el doble de riesgo de sufrir infecciones respiratorias severas cuando se comparan con niños de peso normal. Algunos virus como el de la gripe, producen una mayor tasa de morbimortalidad en individuos obesos³⁰⁻³². Por otra parte, las infecciones son una de las principales causas de muerte posquirúrgica en el paciente obeso. Así, el riesgo de presentar infecciones posquirúrgicas en los pacientes con obesidad de grado I se multiplica por 2, en los que padecen obesidad de grado II se triplica, y en la obesidad de grado III es hasta 4 veces mayor en comparación con las personas que presentan normopeso³³. Entre las causas de esta mayor predisposición a padecer infecciones se encuentran las alteraciones inmunitarias ya descritas, así como el bajo nivel de oxigenación que presentan los tejidos de las personas obesas, lo que conlleva que se retarde o dificulte la curación de cualquier herida³⁴. En síntesis, la obesidad es un factor relevante que provoca la alteración de la homeostasis corporal, alterando las vías inmuno-metabólicas, lo que da lugar a una respuesta inmunitaria protectora deficiente frente a las infecciones.

Obesidad y respuesta a vacunas

Parece evidente que la obesidad puede interferir en la capacidad de poner en marcha una respuesta inmunitaria eficaz a las infecciones, siendo también un factor importante que se correlaciona con la disminución de la respuesta inmunitaria inducida por algunas vacunas.

Se considera que el IMC, es una medida indirecta empleada para la identificación de individuos con mayor riesgo de complicaciones de salud relacionadas con el peso³⁵, habiendo sido también utilizado como una medida indirecta de posible respuesta inmunitaria vacunal deficiente^{36,37}.

Los primeros estudios que mostraron la posible asociación entre la obesidad y una respuesta inmunitaria deficiente a las vacunas se publicaron en 1985, en un grupo de trabajadores hospitalarios con obesidad y que respondieron mal a la vacuna de la hepatitis B³⁸. Veinticuatro años después, durante la pandemia de gripe A/H1N1 de 2009, se comprobó cómo la población obesa presentaba un mayor riesgo de complicaciones asociadas a esta infección viral³⁹.

Estudios posteriores, ya en el siglo XXI, determinaron que las personas obesas vacunadas frente al tétanos⁴⁰ o la rabia⁴¹ presentaban una menor respuesta de anticuerpos.

Las diferencias significativas descritas en relación con las respuestas inmunitarias inducidas por ciertas vacunas entre individuos delgados y obesos, sugiere que los problemas médicos y de otro tipo relacionados con la obesidad o causados por

ella, podrían ser la causa de niveles subóptimos de seroconversión vacunal objetivados en dichos estudios.

Considerando que las personas obesas presentan un problema de infra-respuesta a distintas vacunas, se debería hacer el máximo esfuerzo posible para garantizar que esta población esté lo mejor protegida posible. Si se tienen en cuenta las abrumadoras cifras de prevalencia de obesidad a nivel mundial y su crecimiento, parece lógico concluir que debe existir una alta prevalencia de fallos de eficacia vacunal relacionada con la obesidad. Epidemiológicamente es un dato relevante, ya que el objetivo de alcanzar buenas cifras de protección e inmunidad comunitaria se dificulta en una población como esta. Por lo tanto, es urgente llevar a cabo más estudios que permitan conocer mejor la respuesta inmunitaria a las diversas vacunas en poblaciones obesas.

Obesidad e infección por el virus de la hepatitis B

La obesidad se ha correlacionado con distintas enfermedades, y entre ellas con la enfermedad del hígado graso o esteatosis no alcohólica (HGNA). La esteatosis se asocia a inflamación hepática, desencadenando fenómenos de citotoxicidad hepatocelular que podrían conducir a la fibrosis hepática⁴². Dado que la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) puede conducir finalmente a una cirrosis, la esteatosis sumada a la infección por este virus incrementa de forma significativa el riesgo de enfermedad hepática crónica⁴³ y también de carcinoma hepatocelular⁴⁴.

Cuatro años después de la autorización de la primera vacuna frente al VHB, Weber et al. realizaron un estudio que mostraba la disminución significativa de los niveles protectores de anticuerpos anti-HBs, por debajo de 10 mUI/ml, transcurridos 11 meses tras la vacunación en trabajadores sanitarios que presentaban obesidad³⁸. Concretamente, el 55,7% de las personas estudiadas resultaron negativas para títulos protectores anti-HBs, identificándose un IMC $\geq 32,88$ kg/m² como uno de los mayores factores de riesgo de no respuesta a la vacuna. Dado que todos los pacientes recibieron el régimen de 3 dosis mediante una inyección con aguja de 2,5 cm, se especuló que la ubicación de la inyección, la nalga, podría desempeñar un papel en la mala seroconversión de estos individuos obesos. Podría haber ocurrido que una aguja más corta provocase la baja seroconversión por inoculación accidental del antígeno en el abundante tejido graso de estos individuos, en vez de en el músculo. Estos mismos autores, realizaron un estudio posterior utilizando una aguja más larga (3,75 cm) para la tercera dosis, comparando la vacunación en el deltoides con respecto a la nalga⁴⁵. Este nuevo estudio volvió a confirmar lo mismo: una correlación inversa entre el IMC y el grado de seroconversión. Así, un IMC > 30 kg/m² se asoció a un bajo título de seroconversión 17 meses después de la administración de la vacuna. Esta investigación demostró igualmente que tanto la edad como el IMC, pero no el lugar de la inoculación, eran predictores independientes significativos de títulos deficientes de anticuerpos anti-HBs. Otros estudios llevados a cabo en lactantes, adolescentes y adultos obesos o con sobrepeso, siguieron mostrando la misma correlación entre el exceso de peso y una respuesta inmunitaria deficiente inducida por la vacuna⁴⁶⁻⁴⁸. Los autores sugieren que en estas respuestas deficientes podrían jugar

un papel importante factores sistémicos relacionados con la obesidad, aparte del lugar de inoculación⁴⁵.

En 1990, las primeras vacunas frente a la hepatitis B, obtenidas de plasma, fueron remplazadas por 2 vacunas recombinantes: RecOMBIVaX-HBTM y eNGeRIX-BTM. De nuevo saltó la alarma al observar los bajos títulos de anticuerpos anti-HBs que presentaban las personas obesas vacunadas con estas nuevas vacunas. Se observó igualmente que un alto porcentaje de trabajadores sanitarios obesos vacunados con estas vacunas, desarrollaron títulos de anti-HBs por debajo del nivel considerado protector (< 10 mUI/ml)⁴⁹. Alrededor del 11% de personas con un IMC entre 25 y 35 kg/m² tuvieron una respuesta subóptima, con títulos de anticuerpos bajos. En individuos con un IMC > 35 kg/m², el porcentaje de respondedores pobres llegó al 61,5%, siendo el porcentaje de no respondedores (sin título de anticuerpos detectable), un 45%. Estos resultados se hicieron todavía más significativos cuando se compararon con el nivel de seroconversión en personas con un IMC normal, donde solo el 4,3% de estas resultaron no respondedoras o pobremente respondedoras. Estos estudios y otros posteriores continúan señalando a la obesidad como un factor de riesgo para el desarrollo de respuestas insuficientes a la vacuna de VHB⁵⁰⁻⁵³.

Obesidad e infección por el virus de la hepatitis A

Al igual que ocurre con la vacunación frente a la hepatitis B, varios estudios han puesto de manifiesto que la obesidad se asocia a la inducción de una respuesta inmunitaria de bajo nivel con las vacunas frente a la hepatitis A. Una de estas investigaciones valoró el título de anticuerpos anti-virus de la hepatitis A (VHA) en personas mayores de 55 años, siete meses después de que fuesen vacunadas con una vacuna combinada VHA/VHB. De nuevo, el IMC elevado se identificó como el factor más significativamente correlacionado con los títulos bajos de anticuerpos anti-VHA⁵⁴. Otro estudio observó una cinética de respuesta de anticuerpos más lenta a la vacuna contra el VHA en personas con sobrepeso, a pesar de un aumento de la respuesta después de una segunda dosis de refuerzo⁵⁵. Sin embargo, otro estudio realizado un tiempo después, no mostró diferencias significativas en los títulos de anticuerpos anti-VHA entre individuos sanos y obesos, lo que sugiere que la obesidad puede no afectar significativamente la seroconversión de la vacunación frente a la hepatitis A en algunas poblaciones⁵⁶.

Obesidad e infección por virus de la gripe

El objetivo principal de la vacunación contra la gripe es neutralizar la proteína de superficie hemaglutinina (HA) del virus. Aunque aún en controversia, se considera que aquellas personas que alcanzan títulos de anticuerpos específicos frente a la HA $\geq 1:40$, detectados mediante el ensayo de inhibición de la hemaglutinación (HAI), están protegidas frente a la infección⁵⁷. La obesidad se considera como un factor de alto riesgo para una evolución desfavorable de la infección por el virus de la gripe, sobre todo debido a las comorbilidades que suelen acompañar a esta, como son las enfermedades cardiovasculares crónicas o metabólicas^{58,59}. En la gripe pandémica de 2009, se observó que las personas que padecían un

grado de obesidad severo ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$), tenían el doble de probabilidades de ser ingresadas en la UCI en comparación con las no obesas⁶⁰. En relación con la respuesta frente a la vacuna de la gripe, Sheridan et al. describieron en 2012 que las personas obesas presentaban un aumento marginalmente significativo en los títulos de anticuerpos un mes después de la vacunación contra la gripe B/ Brisbane/60/2008 en comparación con las de peso saludable⁶¹. Sin embargo, el mismo estudio indica que el aumento del IMC podría tener una correlación inversa con la respuesta de anticuerpos a los 12 meses tras la vacunación. Otras investigaciones han mostrado que las respuestas deficientes a la vacuna de la gripe en personas obesas no diferían de forma estadísticamente significativa⁶². Además de producir anticuerpos específicos, la vacunación contra la gripe también estimula una respuesta de inmunidad mediada por linfocitos T⁶³; en los obesos, esta respuesta celular estaba representada por un menor porcentaje de linfocitos T CD8⁺ activados (CD8⁺, CD69⁺), menor producción de interferón (IFN) y de granzima B (GrB), fundamentales para un buen funcionamiento de estas células⁶¹.

Obesidad y vacunación frente a tétanos

Actualmente se acepta que títulos de anticuerpos frente al tétanos $\geq 0,1 \text{ UI/ml}$ constituyen un correlato serológico de protección, y que los títulos $> 5 \text{ UI/ml}$ indican protección a largo plazo^{64,65}. Un estudio llevado a cabo en niños y adolescentes de entre 8 y 17 años con un $IMC > 29$, mostró un nivel de seroconversión significativamente inferior tras la vacunación frente al tétanos que el de los niños con un IMC dentro de rangos de normalidad. El título medio de aquellos con un IMC mayor se situó en torno a los $2,6 \pm 0,6 \text{ UI/ml}$, mientras que el grupo con un IMC normal presentó un título medio de $4,2 \pm 0,5 \text{ UI/ml}$ ⁶⁶. En este mismo trabajo se valoró la concentración de IL-6 (citocina pro-inflamatoria), comprobándose que los niños y adolescentes obesos presentaban mayores niveles que los controles sanos. Los autores del estudio sugieren que los niveles elevados de IL-6 en niños obesos o con sobrepeso podrían desempeñar un papel relevante en la disminución de los niveles de anticuerpos específicos frente al tétanos observado en su estudio.

Obesidad y vacunación frente a la rabia

El correlato de protección en la vacunación frente a la rabia se establece cuando se presentan títulos de anticuerpos iguales o superiores a $0,5 \text{ UI/ml}$ ⁶⁷. El estudio realizado por Banga et al. entre alumnos de veterinaria describe que los estudiantes con sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) mostraron una mayor probabilidad de producir una respuesta inadecuada (menor) de anticuerpos específicos cuando eran vacunados frente a la rabia⁶⁸. Este efecto también ha podido ser observado en distintas especies animales. Por ejemplo, algunos estudios han demostrado que las razas más grandes de perros muestran un mayor riesgo de desarrollar respuestas de anticuerpos inadecuadas que no alcanzan el título de anticuerpos considerado como protector⁶⁹.

Obesidad, COVID-19 y vacunación frente a SARS-CoV-2

La actual pandemia de la COVID-19, producida por la infección por el virus SARS-CoV-2, ha puesto de manifiesto que existen ciertos grupos de población con un riesgo mayor de desarrollar enfermedad grave y muerte. Desde el primer momento hubo evidencias de que las personas mayores eran particularmente vulnerables, así como aquellas con diabetes mellitus o enfermedades cardiovasculares (incluida la hipertensión), respiratorias o renales. En la COVID-19, la obesidad también comporta un riesgo mayor de padecer formas más graves de la enfermedad y una mayor tasa de mortalidad⁷⁰⁻⁷². El estudio de Simonnet realizado en Francia (2020), mostró que el riesgo de ventilación mecánica invasiva en pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados en la UCI, fue más de 7 veces mayor para aquellos con $IMC > 35$ en comparación con $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ ⁷¹.

Considerando los resultados de infra-respuesta observados en numerosas vacunas, podríamos especular que la obesidad también podría constituir un riesgo de presentar una menor respuesta a las vacunas frente a la COVID-19. Un estudio reciente de Pellini et al. en 248 trabajadores sanitarios, donde se han estudiado los títulos de anticuerpos 7 días después de la segunda dosis con BNT162b2, ha determinado que las mujeres, las personas delgadas y los jóvenes tienen una mayor capacidad de desarrollar mejores respuestas inmunes humorales en comparación con los hombres, personas mayores e individuos con sobrepeso/obesidad⁷³. Aunque serán necesarios más estudios, estos datos pueden tener implicaciones importantes para el desarrollo de las estrategias de vacunación frente a la pandemia por COVID-19, y particularmente en las personas obesas⁷³.

Obesidad y vacunación frente a encefalitis transmitida por garrapatas

Curiosamente, el trabajo publicado por Garner-Spitzer et al., encuentra que la vacunación frente a la encefalitis transmitida por garrapatas (TBE) en las personas obesas ocasiona una respuesta de anticuerpos específicos superior a la del grupo control, si bien posteriormente, tras 6 meses de la vacunación, se detecta una disminución significativamente más rápida de estos anticuerpos, lo que podría estar relacionado con una reducida producción de células B de memoria⁷⁴. Este efecto se correlacionó positivamente con un alto IMC, niveles de leptina e insulina. Igualmente, se observó una mayor frecuencia de efectos secundarios sistémicos, pero no locales, de la vacuna en este grupo de personas que podría estar en relación con la comentada inflamación metabólica característica de la obesidad.

Obesidad y reactogenicidad vacunal

Algunos estudios en los últimos años han sugerido que el aparente aumento de la reactogenicidad a las vacunas en personas obesas y con sobrepeso, podría estar más relacionado con la técnica de administración de la vacuna que con el IMC.

Un estudio llevado a cabo en 2016 con la administración de vacuna trivalente de gripe, puso de manifiesto que la frecuencia de reacciones, tanto sistémicas como en el lugar de la inyección, fue estadísticamente similar entre el grupo de personas obesas y con sobrepeso, con respecto a los controles con peso normal⁷⁵. Un estudio de Petousis-Harris sugiere que los bebés y los jóvenes con mayor masa corporal tienen más probabilidades de tener reacciones en el lugar de la inyección con las vacunas acelulares de tosferina, posiblemente debido a administración subcutánea inadvertida⁷⁶. En otro estudio del mismo autor se evaluó la posible «relación observacional» entre el IMC y la reatogenicidad producida por una vacuna antimeningocócica contra el serogrupo B⁷⁷, y se llegó a la conclusión de que las técnicas de inyección individuales fueron las responsables de estas reacciones, no existiendo relación con la masa corporal del individuo vacunado.

El papel del microbioma en la obesidad y la inmunidad

El estudio de la etiología de la obesidad ha recorrido un largo camino, especialmente desde la detección de la preocupante y creciente tendencia actual. En comparación con los factores de riesgo reconocidos como la dieta, el estilo de vida y el nivel socioeconómico y cultural, la composición de la microbiota intestinal surge como un factor relativamente nuevo con un papel aparentemente más discreto y aún poco conocido. Todo lo que conocemos hasta la actualidad sugiere que las posibles relaciones entre la microbiota intestinal y la obesidad son complejas e intrincadas.

Diversos estudios en animales (generalmente ratones) colonizados selectivamente por ciertas bacterias, han permitido establecer asociaciones bastante específicas entre la microbiota, la inmunidad, la inflamación y el metabolismo energético. Por ello se piensa que el microbioma, sobretodo la composición de la microbiota intestinal, podría constituir uno de los factores involucrados en el desarrollo de la obesidad⁷⁸.

Se sabe que la microbiota de la mayoría de las poblaciones humanas está compuesta por 5 phyla (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*), y de ellas *Bacteroidetes* y *Firmicutes* constituyen alrededor del 90% del total de las especies bacterianas. Además de las bacterias debemos incluir protozoos, arqueas, hongos y virus.

Algunos de los mecanismos propuestos por los cuales la microbiota intestinal podría contribuir a la patogénesis de la obesidad y de las enfermedades metabólicas relacionadas son⁷⁹:

El gran número de bacterias que fermentan los hidratos de carbono, lo que conduce a un aumento de las tasas de biosíntesis de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), proporcionando una fuente extra de energía para el huésped, que finalmente lo almacena como lípidos o glucosa. Estos AGCC, que se generan como subproductos del metabolismo de la microbiota intestinal, pueden estimular la diferenciación de células B en plasmáticas, la secreción de IgA secretora o inhibir la IgE.

El incremento de la permeabilidad intestinal a los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, lo que ocasiona niveles elevados

de LPS sistémico que agravan la inflamación de bajo grado y la resistencia a la insulina.

Un aumento de la actividad del sistema endocannabinoide intestinal.

En los últimos años se ha especulado sobre si la relación entre algunos de los componentes bacterianos de la microbiota (*Bacteroidetes/Firmicutes*) es un factor contribuyente al desarrollo de la obesidad; en la actualidad predomina cierto escepticismo sobre el papel de la microbiota en la génesis de la obesidad en los seres humanos, ya que aunque diversos estudios han descrito diferencias en su composición entre obesos y delgados, estas son difíciles de interpretar porque los resultados a menudo no concuerdan. Publicaciones recientes^{80,81} sobre análisis del microbioma a partir de un gran conjunto de muestras de heces, no encontraron asociación entre el IMC y la composición de la microbiota; en dicho análisis ni la relación *Bacteroidetes/Firmicutes*, ni la diversidad de la microbiota se asociaron con la obesidad o el IMC.

Sin embargo, se conoce bien que la microbiota intestinal tiene un papel relevante en la regulación y desarrollo del sistema inmunitario; la diversa constitución de la microbiota modula la actividad de los distintos tipos de células inmunitarias. La microbiota puede definir el perfil de la población de linfocitos T CD4⁺ en el intestino, e inducir algunos tipos de células T reguladoras con funciones antiinflamatorias⁸². Como se ha descrito a lo largo de esta revisión, la obesidad interfiere claramente en la respuesta inmunitaria frente a los agentes infecciosos y las vacunas, pero es necesario comprender mejor las interacciones entre el exceso de anomalías metabólicas relacionadas con el tejido adiposo y la actividad de las células inmunitarias. Si bien aún no se entiende completamente la interrelación entre el sistema inmune y la microbiota, no se puede ignorar que la microbiota es capaz de modular la respuesta inmune innata y adaptativa frente a patógenos. Y a su vez, el sistema inmunitario facilita la tolerancia a nuestros propios microbios (los billones de microorganismos que habitan en los humanos, conocidos colectivamente como microbioma) desde el nacimiento y a lo largo de toda la vida, en relación simbiótica.

Existen pocos estudios en humanos que investiguen la influencia de la microbiota intestinal en la respuesta vacunal⁸³. Estos estudios sugieren que un predominio relativo de *Actinobacteria* y *Firmicutes* estaría asociado a respuestas vacunales más potentes (humorales y celulares), mientras que, por el contrario, la abundancia de los grupos *Proteobacteria* y *Bacteroidetes* se relacionaría con respuestas de menor intensidad. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que por el momento estos estudios clínicos humanos se han realizado en muestras de pequeño tamaño, por lo que permiten conocer algunas correlaciones indicadoras de esta asociación, pero requieren estudios más amplios⁸⁴.

Investigaciones llevadas a cabo en adultos jóvenes y personas mayores que recibieron probióticos (*Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12[®] y *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, *L. casei* 431^{®85}, *Lactobacillus* GG⁸⁶, *Lactobacillus plantarum* CECT7315 y CECT7316⁸⁷, *Lactobacillus*⁸⁸), antes y después de recibir la vacuna inactivada frente a la gripe, mostraron respuestas de anticuerpos específicos frente a la vacuna significativamente más altas en comparación con los controles sin probióticos⁸⁵⁻⁸⁸. La variabilidad de organismos probióticos

y la falta de conocimiento sobre si estos colonizan realmente al huésped, dificultan la interpretación de los resultados.

Los estudios basados en la administración de antibióticos para mejorar la efectividad de las vacunas no han obtenido resultados evidentes. Algunas investigaciones en las que se administraron antibióticos antes de la vacunación frente a los virus de la poliomielitis, rotavirus y gripe no han encontrado mejoras en la inmunogenicidad de estas vacunas, comparados con los controles sin tratamiento antibiótico⁸⁹.

A pesar de las crecientes evidencias de una conexión entre la microbiota y el sistema inmunológico, su impacto en la inmunogenicidad y eficacia de las diferentes vacunas sigue siendo poco conocido⁸⁹.

Conclusiones

Las personas con sobrepeso y especialmente con obesidad son más susceptibles a las infecciones en general, pudiendo responder de forma inadecuada a ciertas vacunas. Las estrategias para tratar la obesidad y mejorar la inmunidad en estos individuos siguen siendo limitadas. Estas opciones incluyen el ejercicio rutinario, que se ha demostrado que mejora las respuestas a las vacunas y la inmunidad general en los adultos mayores⁹⁰, intervenciones dietéticas que se han demostrado eficaces para aumentar las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas⁹¹, el tratamiento farmacológico a base de fármacos como el paracetamol que bloquean el mediador inflamatorio lipídico prostaglandina E2 y aumenta la función de las células del sistema inmunitario innato⁹², o la metformina, que reduce la inflamación e incrementa la función de los linfocitos B tanto *in vivo* e *in vitro*⁹³. Por lo tanto, el desarrollo de estrategias efectivas de intervención para disminuir la inflamación y aumentar la inmunidad en las personas con obesidad, representa un paso importante hacia la prevención de las infecciones en esta población vulnerable, así como una mejora en las respuestas a la vacunación.

Sin duda, el abordaje personalizado de la vacunación, considerando las variables individuales como la edad, el género, la biografía vacunal, el IMC, el estado nutricional y otras variables de conocido interés, constituirán en el futuro un paso decisivo en el avance hacia la protección de las poblaciones frente a las enfermedades inmunoprevenibles^{89,94}.

Financiación

La elaboración de este trabajo de revisión no ha requerido financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Obesidad y sobrepeso. 2020 [consultado 9 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes*. 2008;32:1431-7.
3. World Health Organization (WHO). Taking Action on Childhood Obesity. *World Obesity*, [consultado 9 Jun 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274792/WHO-NMH-PND-ECHO-18.1-eng.pdf>.
4. Lee EY, Yoon KH. Epidemic obesity in children and adolescents: Risk factors and prevention. *Front Med*. 2018;12:658-66, <http://dx.doi.org/10.1007/s11684-018-0640-1>.
5. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. Consensus statement: Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1871-87.
6. Serra Majem L, Ribas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P. Epidemiología de la obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). En: Serra Majem L, Aranceta Bartrina J, editores. *Obesidad infantil y juvenil. Estudio en Kid*. Barcelona: Masson, S.A; 2001. p. 81-108.
7. Güemes M, Muñoz MT. Obesidad en la infancia y adolescencia. *Pediatr Integral*. 2015;XIX:412-27.
8. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017;29:S3-14.
9. Kang Z, Luo S, Gui Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Obesity is a potential risk factor contributing to clinical manifestations of COVID-19. *Int J Obes*. 2020;44:2479-85.
10. Pereira S, Alvarez-Leite J. Adipokines: Biological functions and metabolically healthy obese profile. *J Recept Ligand Channel Res*. 2014;7:15-25.
11. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425-32.
12. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 1996;382:250-2.
13. Kalra SP, Ueno N, Kalra PS. Stimulation of Appetite by Ghrelin Is Regulated by Leptin Restraint: Peripheral and Central Sites of Action. *J Nutr*. 2005;135:1331-5.
14. Harris RB. Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842:414-23.
15. La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine*. 2017;98:51-8.
16. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. *Compr Physiol*. 2018;8:1031-63.
17. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta*. 2007;380:24-30.
18. Derosa G, Fogari E, D'Angelo A, Bianchi L, Bonaventura A, Romano D, et al. Adipocytokine levels in obese and non-obese subjects: An observational study. *Inflammation*. 2003;36:914-20, <http://dx.doi.org/10.1007/s10753-013-9620-4>.
19. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-28.
20. Tagliabue C, Principi N, Giavoli C, Esposito S. Obesity: Impact of infections and response to vaccines. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35:325-31.
21. Tanaka S, Inoue S, Isoda F, Waseda M, Ishihara M, Yamakawa T, et al. Impaired immunity in obesity: Suppressed but reversible lymphocyte responsiveness. *Inr J Obesir*. 1993;17:631-6.
22. Chandra RK, Kutty KM. Immunocompetence in obesity. *Acta Pzdiarr Scand*. 1980;69:25-30.
23. Martí A, Marcos A, Martínez JA. Obesity and immune function relationships. *Obes Rev*. 2001;2:131-40.
24. Krawinkel MB. Interaction of nutrition and infections globally: An overview. *Ann Nutr Metab*. 2012;61 Suppl. 1:S39-45.
25. Karlsson EA, Beck MA. The burden of obesity on infectious disease. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010;235:1412-24.
26. Katona P, Katona-Apte J. The interaction between nutrition and infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1582-8.

27. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:438–46.
28. Buetti N, Souweine B, Mermel L, Mimoz O, Ruckly S, Loiodice A, et al. Obesity and risk of catheter-related infections in the ICU. A post hoc analysis of four large randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 2021;47:435–43, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06336-4>.
29. Semins MJ, Shore AD, Makary MA, Weiner J, Matlaga BR. The impact of obesity on urinary tract infection risk. *Urology.* 2012;79:266–9.
30. Yang L, Chan KP, Lee RS, Chan WM, Lai HK, Thach TQ, et al. Obesity and influenza associated mortality: Evidence from an elderly cohort in Hong Kong. *Prev Med.* 2013;56:118–23.
31. Moser J-AS, Galindo-Fraga A, Ortiz-Hernández AA, Wenjuan G, Hunsberger S, Galan-Herrera JF, et al. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses. *Infuenza Other Respi Viruses.* 2019;13:3–9.
32. Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, Freedman DS, Taylor TH, Paul Gargiullo P, et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A (H1N1) disease. *PLoS ONE.* 2010;5:e9694, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0009694>.
33. 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. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21, 1008.e1-e10108.e8.
34. Kabon B, Nagele A, Reddy D, Eagon C, Fleshman JW, Sessler DI, Kurz A. Obesity decreases perioperative tissue oxygenation. *Anesthesiology.* 2004;100:274–80.
35. Bailey KV, Ferro-Luzzi A. Use of body mass index of adults in assessing individual and community nutritional status. *Bull World Health Organ.* 1995;73:673–80.
36. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *J Am Med Assoc.* 2009;302:1896–902.
37. National Institutes of Health (NIH). Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—the evidence report. *Obes Res* 1998; 6 Suppl:51S–209S.
38. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Santimaw JE, Lemon SM. Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. *JAMA.* 1985;254:3187–9.
39. MMWR. Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection—Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:749–752.
40. Eliakim A, Schwindt C, Zaldivar F, Casali P, Cooper DM. Reduced tetanus anti-body titers in overweight children. *Autoimmunity.* 2006;39:137–41.
41. Banga N, Guss P, Banga A, Rosenman KD. Incidence and variables associated with inadequate antibody titers after pre-exposure rabies vaccination among veterinary medical students. *Vaccine.* 2014;32:979–83.
42. Alzahrani B, Iseli TJ, Hebbard LW. Non-viral causes of liver cancer: Does obesity led inflammation play a role? *Cancer Lett.* 2014;345:223–9.
43. Zakhari S. Bermuda Triangle for the liver: Alcohol, obesity, and viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28 Suppl:S18–25.
44. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1625–38.
45. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Bradshaw SE, Lemon SM. Impaired immunogenicity of hepatitis B vaccine in obese persons. *N Engl J Med.* 1986;314:1393.
46. Ozdemir R, Canpolat FE, Yurttutan S, Oncel MY, Erdeve O, Dilmen U. Effect of needle length for response to hepatitis B vaccine in macrosomic neonates: A prospective randomized study. *Vaccine.* 2012;30:3155–8.
47. Middleman AB, Anding R, Tung C. Effect of needle length when immunizing obese adolescents with hepatitis B vaccine. *Pediatrics.* 2010;125:e508–12.
48. Shaw FE Jr, Guess HA, Roets JM, Mohr FE, Coleman PJ, Mandel EJ, et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine.* 1989;7:425–30.
49. Roome AJ, Walsh SJ, Cartter ML, Hadler JL. Hepatitis B: Vaccine responsiveness in Connecticut public safety personnel. *JAMA.* 1993;270:2931–4.
50. Ul-Haq N, Hasnain SS, Umar M, Abbas Z, Valenzuela-Silva C, Lopez-Saura P. Immunogenicity of 10 and 20 microgram hepatitis B vaccine in a two-dose schedule. *Vaccine.* 2003;21:3179–85, [http://dx.doi.org/10.1016/s0264-410x\(03\)00232-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0264-410x(03)00232-9).
51. Chow KM, Law MC, Leung CB, Szeto CC, Li PK. Antibody response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease patients. *Nephron Clin Pract.* 2006;103:c89–93.
52. Young KM, Gray CM, Bekker LG. Is obesity a risk factor for vaccine non-responsiveness? *PLoS ONE.* 2013;8:e82779.
53. Estevez ZC, Betancourt AA, Muzio Gonzalez V, Baile NF, Silva CV, Bernal FH, et al. Immunogenicity and safety assessment of the Cuban recombinant hepatitis B vaccine in healthy adults. *Biol J Int Assoc Biol Stand.* 2007;35:115–22.
54. Van der Wielen M, van Damme P, Chlibek R, Smetana J, von Sonnenburg F. Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: Comparison of three vaccinerégimens and effect of influencing factors. *Vaccine.* 2006;24:5509–15.
55. Reuman PD, Kubilis P, Hurni W, Brown L, Nalin D. The effect of age and weight on the response to formalin inactivated, alum-adsorbed hepatitis A vaccine in healthy adults. *Vaccine.* 1997;15:1157–61.
56. Lim J, Song YJ, Park WS, Sohn H, Lee MS, Shin DH, et al. The immunogenicity of a single dose of hepatitis A virus vaccines (Havrix(R) and Epaxal(R)) in Korean young adults. *Yonsei Med J.* 2014;55:126–31.
57. Hannoun C, Megas F, Piercy J. Immunogenicity and protective efficacy of influenza vaccination. *Virus Res.* 2004;103:133–8.
58. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2004;53:1–40.
59. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States April–June 2009. *N Engl J Med.* 2009;361:1935–44.
60. Fezeu L, Julia C, Henegar A, Bitu J, Hu FB, Grobbee DE, et al. Obesity is associated with higher risk of intensive care unit admission and death in influenza A (H1N1) patients: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2011;12:653–9.
61. Sheridan PA, Paich HA, Handy J, Karlsson EA, Hudgens MG, Sammon AB, et al. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *Int J Obes.* 2012;36:1072–7.
62. Sperling RS, Engel SM, Wallenstein S, Kraus TA, Garrido J, Singh T, et al. Immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccination received during pregnancy or postpartum. *Obstet Gynecol.* 2012;119:631–9.

63. Lee YT, Kim KH, Ko EJ, Lee YN, Kim MC, Kwon YM, et al. New vaccines against influenza virus. *Clin Exp Vaccine Res.* 2014;3:12-28.
64. McComb JA. The prophylactic dose of homologous tetanus antitoxin. *N Engl J Med.* 1964;270:175-8.
65. Plotkin SA. Vaccines: Correlates of vaccine-induced immunity. *Clin Infect Dis.* 2008;47:401-9.
66. Eliakim A, Schwindt C, Zaldivar F, Casali P, Cooper DM. Reduced tetanus anti-body titers in overweight children. *Autoimmunity.* 2006;39:137-41.
67. Rabies vaccines: WHO position paper—recommendations. *Vaccine* 2010;28:7140-7142.
68. Banga N, Guss P, Banga A, Rosenman KD. Incidence and variables associated with inadequate antibody titers after pre-exposure rabies vaccination among veterinary medical students. *Vaccine.* 2014;32:979-83.
69. Berndtsson LT, Nyman AK, Rivera E, Klingeborn B. Factors associated with the success of rabies vaccination of dogs in Sweden. *Acta Vet Scand.* 2011;53:22.
70. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell LF, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966.
71. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity.* 2020;28:1195-9, <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22831>.
72. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, Stachel A. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin Infect Dis.* 2020;71:896-7, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa415>.
73. Pellini R, Venuti A, Pimpinelli F, Abr E, Blandino G, et al. Obesity may hamper SARS-CoV-2 vaccine immunogenicity. *medRxiv.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.02.24.21251664>, 02.24.21251664.
74. Garner-Spitzer E, Poellabauer EM, Wagner A, Guzek A, Zwazl I, Seidl-Friedrich C, et al. Obesity and sex affect the immune responses to tick-borne encephalitis booster vaccination. *Front Immunol.* 2020;11:860, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.00860>.
75. Esposito S, Giavoli C, Trombetta C, Bianchini S, Montinaro V, Spana A, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of inactivated trivalent influenza vaccine in overweight and obese children. *Vaccine.* 2016;34:56-60.
76. Petousis-Harris H. Vaccine injection technique and reactogenicity—evidence for practice. *Vaccine.* 2008;26:6299-304.
77. Petousis-Harris H, Jackson C, Stewart J, Coster G, Turner N, Goodyear-Smith F, Lennon D. Factors associated with reported pain on injection and reactogenicity to an OMV meningococcal B vaccine in children and adolescents. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11:1875-80.
78. Fariás MM, Silva C, Rozowski J. Gut microbiota: Role in obesity. *Rev Chil Nutr.* 2011;228-33, <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182011000200013>.
79. Mascogiuri G, Cantone E, Cassarano S, Tuccinardi D, Barrea L, Savastano S, et al. Gut microbiota: A new path to treat obesity. *Int J Obes Supp.* 2019;9:10-9, <http://dx.doi.org/10.1038/s41367-019-0011-7>.
80. Tseng CC, Wu CY. The gut microbiome in obesity. *J Formos Med Assoc.* 2019;118 Suppl 1:S3-9.
81. Greathouse KL, White JR, Padgett RN, Perrotta BG, Jenkins GD, Chia N, et al. Gut microbiome meta-analysis reveals dysbiosis is independent of body mass index in predicting risk of obesity-associated CRC. *BMJ Open Gastroenterology.* 2019;6:e000247, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgast-2018-000247>.
82. Pascal M, Perez-Gordo M, Caballero T, Escribese MM, Lopez MN, Luengo O, et al. Microbiome and Allergic Diseases. *Front Immunol.* 2018;9:1584.
83. Valdez Y, Brown EM, Finlay BB. Influence of the microbiota on vaccine effectiveness. *Trends Immunol.* 2014;35:526-37.
84. Zimmermann P, Curtis N. The influence of the intestinal microbiome on vaccine responses. *Vaccine.* 2018;36:4433-9.
85. Rizzardini G, Eskesen D, Calder PC, Capetti A, Jespersen L, Clerici M. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, BB-12(R) and *Lactobacillus paracasei* ssp. *Paracasei* L. *casei* 431(R) in an influenza vaccination model: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nut.* 2012;107:876-84, <http://dx.doi.org/10.1017/S000711451100420X>.
86. Davidson LE, Fiorino AM, Snyderman DR, Hibberd PL, Lactobacillus GG. As an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65:501-7, <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2010.289>.
87. Bosch M, Mendez M, Perez M, Farran A, Fuentes MC, Cune J. *Lactobacillus plantarum* CECT7315 and CECT7316 stimulate immuno-globulin production after influenza vaccination in elderly. *Nutr Hosp.* 2012;27:504-9.
88. Akatsu H, Arakawa K, Yamamoto T, Kanematsu T, Matsukawa N, Ohara H, Maruyama M. Lactobacillus in jelly enhances the effect of influenza vaccination in elderly individuals. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:1828-30, <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.12474>.
89. de Jong SE, Olin A, Pulendran B. The Impact of the microbiome on immunity to vaccination in humans. *Cell Host Microbe.* 2020;28:169-79, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2020.06.014>.
90. Edwards KM, Booy R. Effects of exercise on vaccine-induced immune responses. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9:907-10.
91. Guesdon W, Kosaraju R, Brophy P, Clark A, Dillingham S, Aziz S, et al. Effects of fish oils on ex vivo B-cell responses of obese subjects upon BCR/TLR stimulation: A pilot study. *J Nutr Biochem.* 2018;53:72-80.
92. Zhang AJX, Zhu H, Chen Y, Li C, Li C, Chu H, et al. Prostaglandin E2-mediated impairment of innate immune response to A(H1N1)pdm09 infection in diet-induced obese mice could be restored by paracetamol. *J Infect Dis.* 2019;219:795-807.
93. Diaz A, Romero M, Vazquez T, Lechner S, Blomberg BB, Frasca D. Metformin improves in vivo and in vitro B cell function in individuals with obesity and type-2 diabetes. *Vaccine.* 2017;35:2694-700.
94. Dhakal S, Klein SL, Coyne CB. Host Factors Impact Vaccine Efficacy: Implications for Seasonal and Universal Influenza Vaccine Programs. *J Gen Virol.* 2019;93:e00797-819, <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00797-19> [consultado 9 Jun 2021]. Disponible en: <http://jvi.asm.org/content/93/21/e00797-19>.