

8. Inmunonutrición: una potente herramienta para evaluar situaciones nutricionales y beneficios de nutrientes, compuestos bioactivos y alimentos

LIGIA ESPERANZA DÍAZ PRIETO, SONIA GÓMEZ-MARTÍNEZ, ESTHER NOVA REBATO,
JAVIER ROMEO MARÍN[†], ASCENSIÓN MARCOS SÁNCHEZ

Conceptos clave



- Muchas EC están relacionadas directamente con la nutrición y podrían prevenirse con una dieta adecuada y con estudios apropiados de interacción entre fármacos y nutrientes.
- Las deficiencias marginales, los excesos crónicos o el desequilibrio entre nutrientes pueden producir una alteración importante de nuestros mecanismos de defensa.
- Existe una relación directa entre numerosas EC y la nutrición; sin embargo, factores como el estilo de vida, el estrés, el tabaquismo, el alcohol o el mantenimiento de un peso apropiado son claves para que los nutrientes, compuestos bioactivos y alimentos ingeridos funcionen más o menos apropiadamente para fomentar un buen sistema de defensa en el organismo.
- La alteración de la estructura intestinal puede provocar malabsorción, disfunción de la motilidad, translocación bacteriana, y alteración del sistema inmunitario.
- La evidencia científica ha constatado la crucial importancia que tiene la ingesta dietética y su papel en la regulación de las defensas del individuo, así como en el riesgo de desarrollar enfermedades agudas y crónicas.
- La fibra, y en concreto la fracción soluble, presente principalmente en los cereales, hongos y levaduras, puede modular la respuesta inmune, contribuyendo a una mayor resistencia a las infecciones por un aumento en la respuesta leucocitaria.





- Algunos efectos de la fibra como el poder hipocolesterolemizante o su acción sobre la motilidad intestinal están bien demostrados.
- Los ingredientes alimenticios en conjunto y cada uno en particular, pueden ejercer un papel importante en el desarrollo y preservación del sistema inmunitario.
- Gran número de nutrientes activos de la dieta poseen acción inmunorreguladora.
- Se dispone de un gran número de pruebas y parámetros que reflejan el estado inmunológico y que se ven afectados por alteraciones nutricionales.

1 • Introducción

La inmunonutrición es la materia que trata el estudio de las interacciones entre la nutrición y la inmunidad en toda su extensión, es decir el sistema Inmunitario, las Infecciones, la Inflamación y la Injuria o daño tisular. Por este motivo, se la ha llegado a denominar como la Nutrición y las cuatro “Íes”.

Cuando se habla de inmunonutrición es importante tener en cuenta las bases que dictan la función del sistema inmunitario por un lado, y por otro la situación nutricional de los grupos de población donde se evalúa.

El sistema inmunitario protege al organismo del ataque de agentes patógenos, es nuestro “órgano” o sistema de defensa. Además, el sistema inmunitario también actúa para asegurar la tolerancia de lo propio, de la ingesta de alimentos y otros componentes ambientales, así como de las bacterias inherentes al organismo que componen la microbiota o flora intestinal. Sin embargo, si se produce un fallo en las vías de tolerancia puede originarse un proceso inflamatorio. La prevalencia de procesos inflamatorios, incluyendo alteraciones atópicas, enfermedades autoinmunes, desórdenes de tipo neurológico y EC no transmisibles relacionadas con la dieta (obesidad, ECV, DM2, HTA, cáncer), se ha desatado en particular durante las dos últimas décadas.

El sistema inmunitario es complejo y los elementos que lo integran participan en numerosas funciones de forma integrada con otros sistemas del organismo. En la protección frente a agentes extraños (bacterias, virus, parásitos, hongos, levaduras, pólenes, proteínas alimentarias, toxinas, células cancerígenas, etc.) una primera línea de defensa la constituyen las barreras físicas y químicas, como son la piel y las mucosas (nasal, intestinal, etc.), sus secreciones (pH ácido del estómago, lisozima y otros componentes antibacterianos del sudor y otras secreciones) y la flora autóctona protectora. Una vez que los patógenos han atravesado esta primera barrera, el sistema inmunitario pone en marcha mecanismos de defensa activa que se pueden dividir en dos categorías:

- Respuestas inmunitarias innatas o inespecíficas.
- Respuestas inmunitarias adaptativas o específicas (también llamada inmunidad adquirida).

La principal diferencia es que la inmunidad adaptativa presenta alta especificidad y memoria con respecto a un determinado patógeno. En ambas respuestas (inespecífica y específica) actúan las células inmunocompetentes (leucocitos) y una serie de factores solubles (sistema del complemento, anticuerpos, citoquinas) (Figura 1). Las células que participan en las respuestas

inmunitarias se originan en la médula ósea, se encuentran mayoritariamente en órganos linfoides, tales como timo, bazo, nódulos linfoides y placas de Peyer, y también se dispersan por el organismo, a través del torrente circulatorio sanguíneo y la circulación linfática, migrando de forma dirigida hacia los lugares donde son necesarias, según la respuesta pertinente en cada caso, en función del tipo de patógeno y su vía de entrada.

Un estado nutricional adecuado es sinónimo de una buena función de defensa del organismo. Podría considerarse el sistema inmunitario como un paraguas (Figura 2), capaz de proteger al organismo del ataque de microorganismos (bacterias, virus, parásitos), alérgenos, toxinas, células malignas, etc., frente al desarrollo de infecciones, alergias, toxicidad, cáncer, procesos inflamatorios.

En condiciones de malnutrición, ya sea por defecto o por exceso (desnutrición, trastornos del comportamiento alimentario, sobrepeso u obesidad), la morbilidad es mucho más alta para todos aquellos desórdenes relacionados con el sistema inmunitario. Además, no hay que olvidar otros factores que influyen sobre la interacción entre la nutrición y la inmunidad, como son la AF, el equilibrio neuroendocrino y el estrés.

La inmunonutrición es una materia emergente que permite llevar a cabo una serie de estudios basados fundamentalmente en tres líneas de investigación:

- Evaluación a través de biomarcadores inmunológicos del estado nutricional de poblaciones supuestamente sanas pero con riesgo de malnutrición (niños, adolescentes, adultos, gestantes, personas mayores, deportistas).

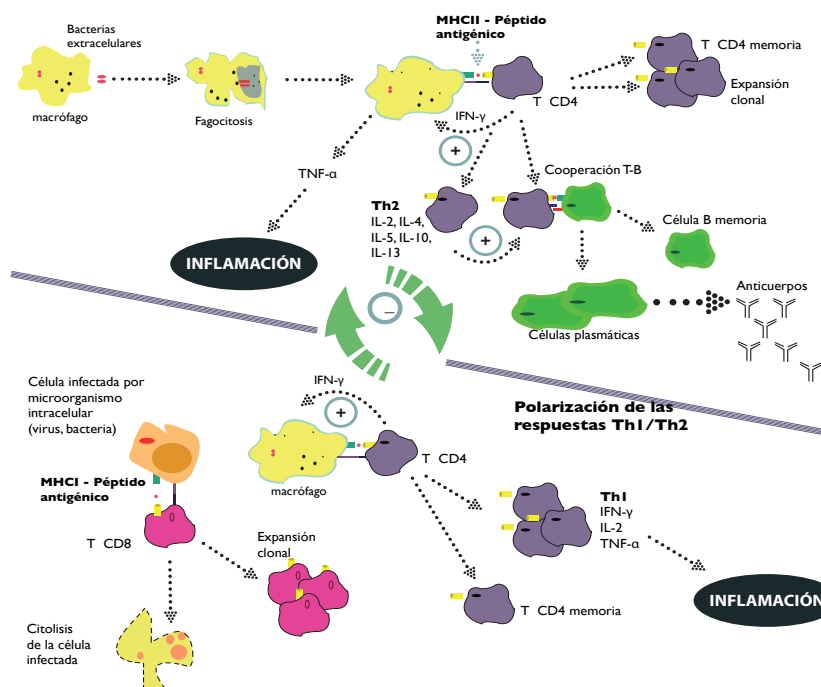


Figura 1. Visión esquemática de la respuesta inmunitaria adquirida. Regulación por interacciones célula-célula y mediadores solubles⁽¹⁾

(1)
Marcos A, Nova E, Perdigón G y col. *Nutrición e Inmunidad. Nutrición y Salud Pública. Métodos, Bases Científicas y Aplicaciones*, 2.ª ed. Serra LJ, Aranceta J, Mataix J (eds.). MASSON S.A. Barcelona. 2006. p. 482-490.

(2)
Chandra RK. *Nutrition and Immunology*. St. John's New foundland, Canada, 1992.



Figura 2. Situación del sistema inmunitario dependiendo de un estado nutricional adecuado o deteriorado. Adaptado de⁽²⁾

- Estudio de la evolución de pacientes con enfermedades relacionadas con la nutrición y el sistema inmunitario, entre las que se encuentran alergias alimentarias y demás atopías, así como trastornos alimentarios, obesidad, síndrome metabólico, DM, ECV, distintos tipos de cáncer y patologías de características autoinmunes, como fibromialgia, esclerosis múltiple y enfermedad de Alzheimer, en particular.
- Estudio de los efectos de nutrientes, compuestos bioactivos y alimentos convencionales y funcionales sobre el sistema inmunitario.

2 • Microbiota intestinal como agente intercambiador entre la nutrición y el sistema inmunitario

La flora intestinal humana está formada por más de 400 especies de microorganismos que

conviven en armonía, sintetizando vitaminas, contribuyendo a la absorción de nutrientes, favoreciendo el metabolismo de la fibra, mejorando la digestibilidad y contribuyendo a neutralizar sustancias potencialmente patógenas. El intestino ofrece sustratos y las condiciones óptimas para su desarrollo, permitiendo así que esta flora intestinal sea capaz de promover una mejor función intestinal.

La flora o microbiota intestinal no empieza a desarrollarse hasta el momento del nacimiento. Durante los primeros días de vida, las bifidobacterias colonizan el intestino protegiendo al niño de infecciones. Sin embargo, la microbiota intestinal es vulnerable durante la vida en determinadas condiciones. En los adultos este hecho varía notablemente, ya que depende de varios factores como la alimentación, los genes, tratamientos con antibióticos, estrés, infecciones, edad, clima, enfermedades hepáticas, renales, cáncer, obesidad, etc.

La principal función de la microbiota intestinal es limitar el crecimiento de microorganismos potencialmente patógenos en el intestino e interactuar con aquellos sustratos de la dieta que no se absorben. Pero también colabora en los siguientes efectos beneficiosos:

- Inhibición de gérmenes patógenos.
- Estimulación del sistema inmunitario.
- Síntesis de vitamina K y algunos elementos del complejo B.
- Mejora de la digestión con producción de AGCC (ácidos propiónico, acético y butírico) que estimulan los movimientos peristálticos.
- Actuación sobre el metabolismo de algunos medicamentos.
- Mantenimiento de un pH ácido.
- Actuación sinérgica con los mecanismos del huésped que impiden la fijación de los patógenos a las células intestinales.

3 • Efectos del ayuno, la malnutrición, la enfermedad (agresión) y los estilos de vida (estrés) sobre la barrera intestinal

3.1. Efectos del ayuno y la malnutrición

Aunque durante mucho tiempo se ha considerado que la digestión era el único papel del intestino, sin embargo, en la actualidad está aceptado que su función es actuar como barrera fisiológica, mecánica e inmunitaria para sustancias extrañas.

El intestino se considera el mayor reservorio de gérmenes del organismo y constituye la barrera fisiológica entre el medio interno y el externo; al

mismo tiempo, desempeña una función fundamental en la nutrición y regulación inmunitaria del individuo. El desequilibrio o ruptura de la integridad de este ecosistema predispone a la sepsis endógena por la liberación de toxinas y mediadores capaces de desencadenar desde una respuesta inflamatoria sistémica hasta un cuadro de disfunción múltiple de órganos.

La mucosa intestinal presenta un rápido recambio celular, para lo cual requiere un aporte de sustratos energéticos específicos, lo que le permite mantener todas sus funciones intactas.

Se considera que un individuo está en situación de ayuno cuando la ingesta es insuficiente para cubrir las necesidades de macronutrientes, con la consiguiente puesta en marcha de una serie de mecanismos de adaptación metabólica que permiten obtener energía y cubrir requerimientos específicos. El ayuno afecta directamente al recambio celular antes mencionado. La no presencia de nutrientes en la luz intestinal es un factor decisivo en la disminución de dicho recambio, ya que el estímulo principal de este proceso es la presencia de sustratos en la vía intestinal. Esto provoca una atrofia y disminución de las vellosidades, a la vez que una disminución de la migración celular. De hecho, se ha observado que tras 24 horas de dieta líquida se produce un estancamiento bacteriano acompañado de una disminución de la IgA secretora. Por otra parte, se ha observado que desde el primer momento de ayuno, el intestino capta la glutamina del músculo transformándola en alanina y de esta manera puede ser utilizada en el hígado como sustrato de la gluconeogénesis. En la práctica clínica se ha comprobado la disminución de infecciones con la utilización de glutamina en forma de dipéptidos incluidos en las fórmulas parenterales.

(3)

Velasco FN. Barrera intestinal del paciente crítico: realidades y tendencias. *Rev Med. Chile* 2006;134(8):1033-1039. <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v134n8/art14.pdf>

La alteración de la estructura intestinal a su vez puede provocar malabsorción, disfunción de la motilidad, translocación bacteriana y alteración del sistema inmunitario. La malabsorción es uno de los fenómenos más frecuentes que causan diarrea y que puede llegar a provocar también malnutrición. El deterioro de la absorción y secreción de líquidos intestinales da lugar a una distensión intestinal y alteración de la motilidad. La disminución del flujo mesentérico y los cambios en la flora bacteriana también influyen en la actividad motora intestinal, de lo que se deduce que el mantenimiento de una estructura intestinal adecuada es primordial en la función de barrera del intestino y, además, no se debe olvidar su papel dentro del sistema inmunitario.

Por otro lado, la desnutrición asociada a la ausencia de ingesta oral provoca alteraciones de la estructura y función de la mucosa intestinal, un incremento de la respuesta inflamatoria y un aumento de la morbilidad infecciosa.

En relación con los efectos de la desnutrición sobre la ontogenia del sistema inmunológico intestinal, se ha visto que los niños que nacen con un peso inferior al 80% del peso apropiado para su edad gestacional, presentan una mayor prevalencia de infecciones, presentando pocas células productoras de inmunoglobulinas (Igs) y una baja secreción de Igs, además de tener comprometida la inmunidad de las mucosas.

3.2. Efectos del estrés sobre la barrera intestinal

Existen numerosas enfermedades (síndrome de intestino irritable [SII], enfermedad de Crohn

y patologías víricas y bacterianas a nivel intestinal) que de forma directa o indirecta pueden afectar la barrera intestinal. Uno de los factores clave es el estrés⁽³⁾. El término estrés se suele aplicar al conjunto de reacciones del organismo desencadenadas por agentes nocivos de tipo fisiopatológico (infección, trauma, etc.) o psicológico (hacinamiento, presión laboral, etc.). Cuando el estrés se sufre durante periodos prolongados puede ser la causa de ECV, artritis reumatoide, migrañas, caída del cabello, asma, tics nerviosos, sarpullidos, impotencia, irregularidades en la menstruación, colitis, DM, dolor de espalda, diarrea, estreñimiento y una gran variedad de enfermedades autoinmunes (soriasis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, fibromialgias, alergias, etc.) que se consideran de causa desconocida y que en la mayoría de los casos, el estrés es un factor común.

El estrés es una de las posibles causas de las alteraciones que pueden observarse a nivel intestinal, siendo incluso el principal motivo del inicio y desarrollo de ciertas patologías intestinales. Relacionado con estas disfunciones, uno de los síntomas comunes puede ser el estreñimiento, definido como la dificultad para defecar en más de un 25% de las veces y/o realizar menos de tres deposiciones semanales. Puede ser originado por muchas causas, aunque la más frecuente es una alimentación inadecuada, pobre en fibra y agua, y la falta de ejercicio físico. Se ha postulado, además, que los individuos que habitualmente no presentan estreñimiento pueden sufrirlo ocasionalmente, sobre todo cuando se interrumpen los hábitos normales de vida, o como consecuencia de sufrir situaciones de estrés, debido a viajes, cambios en la dieta o toma de determinados medicamentos.



4 • Actuación de la fibra a nivel intestinal y su relación con el sistema inmunitario

4.1. Modulación del sistema inmunitario

El mantenimiento y crecimiento de la microflora intestinal depende de los sustratos que ingresan en el tracto digestivo y tiene un papel fundamental en la función y modulación del sistema de defensa de los individuos⁽⁴⁻⁶⁾. De hecho, la respuesta inmunitaria depende del consumo de los diferentes nutrientes, en concreto, aquellos que contienen cantidades importantes de fibra (por ejemplo, de β -glucanos)^(7,8). Aunque existe variación estructural en este tipo de FS, que puede ser de alto o bajo peso molecular, el efecto sobre el sistema inmunitario dependerá del tipo de fuente de la que proceda la fibra (pared celular de levaduras, hongos y bacterias o cereales como la avena y la cebada) (Tabla 1). Se ha demostrado en estudios realizados tanto *in vitro* como *in vivo*, en animales y seres humanos, que especialmente los β -glucanos (polisacáridos biológicamente activos, tipo de FS presente principalmente en cereales, hongos y levaduras), pueden modular la respuesta inmune, contribuyendo a una mayor resistencia a las infecciones por un aumento en la respuesta leucocitaria.

Aunque son bien conocidas desde hace mucho tiempo las propiedades inmunoestimuladoras de las setas debido a su contenido en β -glucanos, ha sido recientemente cuando se ha descrito su papel en el fortalecimiento del sistema inmunitario debido a la activación del sistema del complemento, el aumento de macrófagos y de la funcionalidad de las células *natural killer* (NK).

Los β -glucanos pueden aumentar la actividad funcional de macrófagos y la actividad antimicrobiana de las células mononucleares y de los neutrófilos *in vitro*. Por otra parte, son varios los estudios epidemiológicos que se pueden consultar en la bibliografía en los que se valora el efecto de algunos alimentos ricos en FD sobre la inflamación asociada a determinadas patologías como la CV. Se postulan dos hipótesis para explicar en qué medida el consumo de fibra alimentaria puede actuar sobre los procesos inflamatorios: a través de la disminución de la oxidación de glucosa y lípidos y mediante su efecto sobre la modulación de citoquinas del TA y aumentando la circulación enterohepática de los lípidos.

Alergias

La fermentación de la fibra alimentaria por bacterias intestinales es capaz de originar un ambiente más ácido a nivel intestinal, y esta situación inhibe la conversión de ácidos biliares

Tabla 1. Tipos de β -glucanos y estructura. Modificada de⁽⁹⁾

Procedencia del β -glucano	Estructura	Descripción
Bacteria		β 1,3 glucano lineal
Hongo		β 1,6 ramificada corta β 1,3 glucano
Levadura		β 1,6 ramificada larga β 1,3 glucano
Cereal		β 1,3 glucano lineal

(4)
Romeo J, Nova E, Wärmberg J y col. Immunomodulatory effect of fibres, probiotics and symbiotic in different life-stages. A review. *Nutr Hosp* 2010;25(3):341-349. <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v25n3/revision2.pdf>

(5)
Romeo J, Nova E, Wärmberg J y col. Fibre, probiotics and the immune system in different life-stages. *Dietary fibre: new frontiers for food and health*. Kamp J van der, Jones J, McCleray B, Topping DL. Ed Wageningen Academic. 2010, p. 167-176.

(6)
Wärmberg J, Marcos A, Bueno G y col. Functional benefits of Psyllium fiber supplementation. *Current Topics in Nutraceutical Research*, 2009;7(2):55-63.

(7)
Llana Martín I, Moriel MC, Ceñal MJ. Ingesta de energía, macronutrientes y fibra en una población de adolescentes sanos. *An Esp Ped* 1999;(supl. 124):114.

(8)
Gómez-Martínez S, Díaz LE, Nova E y col. Efectos fisiológicos de la fibra soluble. Libro Blanco de la Fibra Dietética. Corporación Alimentaria Peñasanta, S.A. 2008, p. 41-48.

(9)
Volman JJ, Ramakers JD, Plat J. Dietary modulation of immune function by beta-glucans. *Physiol Behav* 2008;94(2):276-284.



(10)

Maté J. Fibra dietética en medicina. Actualizaciones temáticas en Gastroenterología. Jarpyo Editores y Laboratorios Madaus. 1996.

primarios a sus derivados. Precisamente, se ha sugerido que los ácidos biliares pueden actuar como agentes antialérgicos, de manera similar a como actúan los AG no saturados. De hecho, se ha observado que determinados tipos de fibra como la pectina pueden incrementar la concentración de IgA en los nódulos linfoides mesentéricos y en suero, efecto a tener en cuenta, dado que este anticuerpo tiene un papel primordial en la inhibición del paso de macromoléculas a través del epitelio intestinal o lo que es lo mismo, en dificultar la absorción de alérgenos, que son proteínas de alto peso molecular.

Cáncer

Aunque el efecto protector de la fibra en general frente al cáncer de colon necesita una mayor investigación, existen en la bibliografía científica trabajos que intentan explicar posibles mecanismos anticarcinogénicos de la fibra.

Se ha valorado el efecto antitumoral de la FS y en especial de la pectina de manzana, en un

estudio *in vitro* con células tumorales de colon de la línea HT-29 y caco-2, observándose que uno de los subproductos de la fermentación de la FS, como es el butirato puede producir un aumento de la apoptosis celular a través de la inhibición de las histonas deacetiladas, mecanismo por el que se supone que este tipo de fibra puede tener un efecto antitumoral.

Se ha puesto de manifiesto también cómo los β -glucanos pueden activar a los macrófagos y a las células NK del sistema inmunitario inhibiendo los procesos de mitosis de las células cancerígenas, y en consecuencia el crecimiento tumoral, previniendo así la metástasis.

Por último, es importante destacar que un consumo deficitario de fibra en la dieta produce una serie de alteraciones fisiológicas sobre el tránsito fecal, absorción, digestión y metabolismo de nutrientes que pueden derivar en alguna patología relacionada con el sistema de defensas (Figura 3).

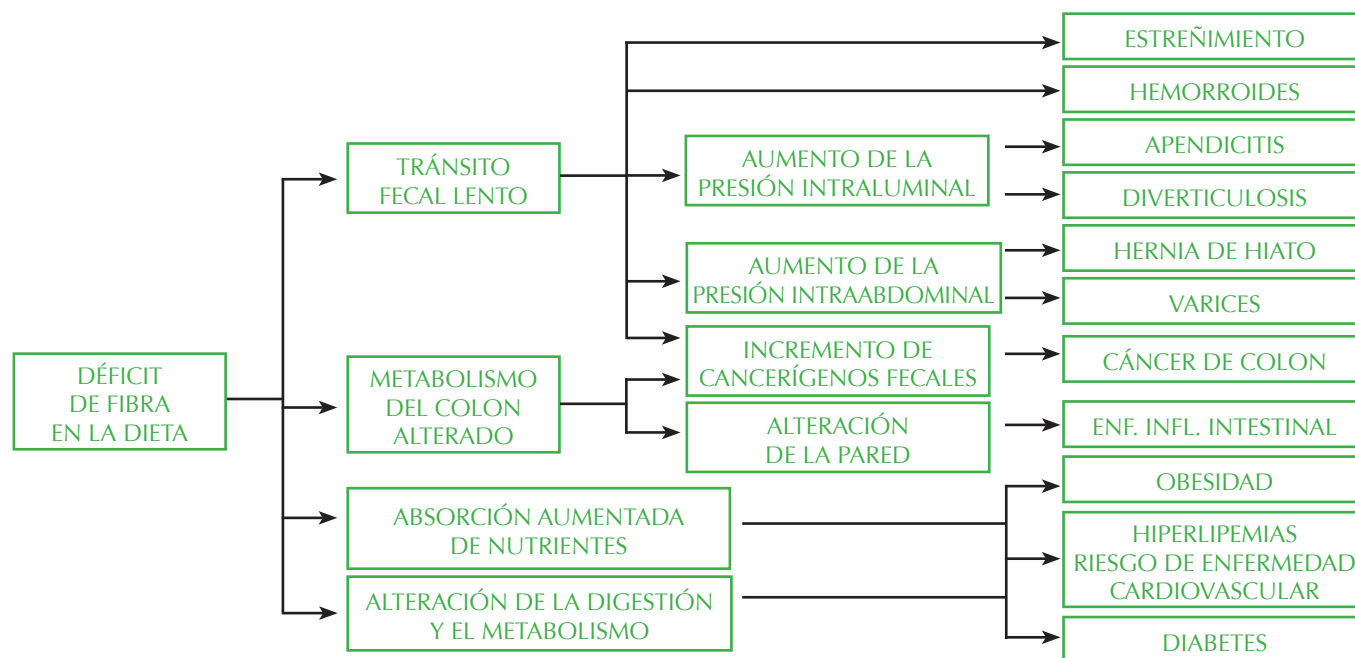


Figura 3. Aspectos fisiológicos y patologías derivados de un déficit en la ingesta de fibra.

Adaptada de⁽¹⁰⁾

5 • Biomarcadores inmunológicos de estado nutricional

La función de muchas células inmunocompetentes depende de pasos metabólicos que necesitan varios nutrientes procedentes de la dieta como cofactores críticos. Actualmente, es aceptado que la agresión antigénica, es decir el ataque provocado por sustancias extrañas al organismo, como microorganismos (bacterias, virus, parásitos), células cancerígenas o alérgenos, incide sobre los mecanismos inmunes del huésped en sus diferentes niveles de defensa (mecánica, inflamatoria, inmunitaria innata o adquirida [celular o humoral]). El resultado es una disminución de la capacidad de defensa global del organismo que actúa a su vez con las alteraciones metabólicas favoreciendo así, el desarrollo de complicaciones infecciosas e inflamatorias. Son numerosos los estudios que han demostrado que las deficiencias agudas o crónicas de muchos nutrientes reducen la respuesta inmunitaria, a pesar de que los mecanismos a través de los cuales ciertos niveles de nutrientes pueden afectar al sistema inmunitario, son diversos. De momento, se ha identificado ya un gran número de nutrientes activos de la dieta que poseen acción inmunorreguladora⁽¹¹⁻¹³⁾.

Tabla 2. Biomarcadores inmunológicos de evaluación del estado nutricional

1. Recuento celular (en sangre periférica): • Leucocitos totales y fórmula leucocitaria. • Subpoblaciones linfocitarias: – Linfocitos T totales, linfocitos T colaboradores, T citotóxicos, B, células NK (cocientes CD4/CD8 y CD45RO/CD45RA).
2. Tamaño y recuento celular de órganos linfoides.

Sobre la base de la relación existente entre la nutrición y la inmunidad, el estudio de la inmunocompetencia proporciona indicadores sensibles del estado nutricional y con este fin se viene empleando durante ya más de tres décadas. Se dispone de un gran número de pruebas y parámetros que reflejan el estado inmunológico y que se ven afectados por alteraciones nutricionales (Tabla 2).

Los tests más representativos se enumeran en la Tabla 3⁽¹⁴⁾. Sin embargo, al valorar los resultados obtenidos en experimentos con animales de laboratorio hay que tener en cuenta que no son directamente extrapolables a seres humanos y que deben confirmarse en experimentos realizados con humanos. Los cambios en parámetros inmunes observados *ex vivo*, es decir, utilizando células aisladas que se cultivan fuera del cuerpo, no necesariamente tienen que significar una alteración de la respuesta inmune *in vivo*.

Por ello, las pruebas realizadas *in vivo* tienen un mayor poder informativo que las pruebas *ex vivo*. Además, existe una gran variación para una respuesta concreta medida en individuos distintos. Esto se debe en gran parte a polimorfismos genéticos que regulan la expresión de citoquinas, de receptores de citoquinas y de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, de adhesión, etc. Además de los factores genéticos, otros como edad, género, hábitos tabáquicos, niveles habituales de AF, consumo de alcohol, dieta, fase del ciclo menstrual en mujeres, historia previa de infecciones y vacunaciones y características del medio al que ha estado expuesto el individuo en la etapa prenatal y temprana del desarrollo contribuyen de forma significativa a la variabilidad interindividual en las distintas respuestas inmunes.

(11) Gómez S, Díaz LE, Romeo J. De la mesa a la clínica. En: Alimentos funcionales. Aproximación a una nueva alimentación. Barberá JM, Marcos A (eds.). Dirección General de Salud Pública y Alimentación. 2007. p. 210-220.

(12) Ramos E, Romeo J, Wärnberg J y col. Más que alimentos. En: Alimentos funcionales. Aproximación a una nueva alimentación. Barberá JM, Marcos A (eds.). Dirección General de Salud Pública y Alimentación 2007. p. 30-46.

(13) Gómez S, Díaz LE, Romeo J y col. Alimentos Funcionales y Patologías. En: Alimentos funcionales. Aproximación a una nueva alimentación. Barberá JM, Marcos A (eds.). Dirección General de Salud Pública y Alimentación 2007. p. 89-102.

(14) Albers R, Antoine JM, Bourdet-Sicard r y col. Markers to measure immunomodulation in human nutrition intervention studies. Br J Nutr 2005;94: 452-81.



(14)
Albers R, Antoine JM, Bourdet-Sicard r y col. Markers to measure immunomodulation in human nutrition intervention studies. Br J Nutr 2005;94: 452-81.

Tabla 3. Biomarcadores de la funcionalidad del sistema inmunitario que se pueden medir *in vivo* y *ex vivo* y su puntuación o relevancia de la información que proporcionan⁽¹⁴⁾

Marcadores <i>in vivo</i> de la funcionalidad del sistema inmunitario sistémico	Puntuación
Producción de anticuerpos tras vacunación (primera inmunización o recuerdo).	Alta
Test de hipersensibilidad retardada cutánea.	Alta
Marcadores <i>ex vivo</i> de la funcionalidad del sistema inmunitario innato sistémico	Puntuación
Capacidad fagocítica.	Baja
Explosión respiratoria de células fagocíticas.	Media
Actividad citotóxica de células NK.	Media
Actividad células presentadoras de antígeno tras estimulación en cultivo:	
• Producción de citoquinas/citoquinas intracelulares.	Media
• Producción de eicosanoides (PGE2).	Baja
• Marcadores de activación CD80/CD86.	Media
• Expresión de MHC II.	Media
• Expresión de receptores <i>Toll-like</i> .	¿?
Marcadores <i>ex vivo</i> de la función inmunitaria adaptativa sistémica	Puntuación
Proliferación linfocitaria.	Media
Expresión marcadores de activación CD69, CD25, HLA-DR, CD95, CD28.	Media
Producción de citoquinas/citoquinas intracelulares (IL-2, IFN-γ, IL-4, IL-5, IL-13, TGF-β, IL-10).	Media
Marcadores basales de función inmunitaria sistémica	Puntuación
Actividad del complemento.	Baja*
Igs circulatorias.	Baja
Proteínas de fase aguda (PCR).	Baja*
Citoquinas en circulación y receptores de citoquinas.	Baja*
Marcadores de función inmunitaria asociada a mucosas	Puntuación
Integridad de la barrera mucosa por permeabilidad a azúcares.	Baja**
Función de células plasmáticas: IgA en saliva y en sobrenadante fecal.	Alta
Calprotectina en heces (marcador de inflamación).	Baja**
Evaluación histológica de la mucosa y placas de Peyer (endoscopia/biopsia).	Baja
Citoquinas en heces.	Baja**

*Útiles como marcadores de riesgo CV.
**Útiles en patología intestinal.



6 • Suplementación nutricional en patologías relacionadas con el sistema inmunitario

Desde el comienzo de la inmunonutrición, se han realizado estudios para valorar cuáles eran las consecuencias del déficit de nutrientes y energía sobre el sistema inmunitario. Sin embargo, con el devenir de los años y el avance en la investigación, se ha podido comprobar que no sólo una dieta hipocalórica y la deficiencia de determinados macronutrientes podían ocasionar una depleción del sistema inmunitario, sino que, además, el exceso de éstos, unido en muchas ocasiones a un desequilibrio en la ingesta de ciertos micronutrientes, podía ocasionar también un metabolismo alterado de nuestro sistema de defensa⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

No es sorprendente, pues, que los especialistas en nutrición hayan cambiado su forma de entender la alimentación y, en estos momentos, el objetivo fundamental sea valorar los posibles efectos nutricionales positivos de distintos ingredientes, nutrientes y alimentos (en algunos casos funcionales) sobre las distintas funciones del organismo, bien para prevenir el riesgo de sufrir alguna enfermedad en población sana, bien para tratar de paliar o aliviar enfermedades ya instauradas, interaccionando de este modo con la farmacología.

Aunque el uso de suplementos nutricionales en muchas de las enfermedades inflamatorias y autoinmunes parece ser potencialmente beneficioso, pudiendo ser un coadyuvante eficaz del tratamiento farmacológico, son necesarios más estudios que confirmen su utilidad clínica real para la mayoría de las patologías aquí descritas.

A pesar de que todas las enfermedades afectan de una manera u otra a nuestro sistema de

defensa, este apartado refleja el gran papel que ejerce la alimentación en la salud del sistema inmunitario centrándose en especial en las propiedades inmunomoduladoras que presentan determinados ingredientes utilizados en suplementación nutricional, sobre las enfermedades inflamatorias y autoinmunes más frecuentes.

6.1. Bronquitis, asma, rinitis

Aunque el uso de fármacos contra el asma y de antibióticos suele constituir un buen tratamiento, existen evidencias de la eficacia como coadyuvantes de algunos componentes presentes en suplementación nutricional, aunque todavía hay una gran controversia al respecto.

- **Vitaminas:** la posible efectividad de suplementos de vitaminas antioxidantes (A y E) sobre la modulación de la inflamación y el estrés oxidativo presente en el asma no está del todo esclarecida.
- **Probióticos:** son varios los estudios de suplementación nutricional donde se señala que la utilización de probióticos puede ejercer un efecto modulador beneficioso sobre la respuesta inmune en procesos alérgicos que implican a las vías respiratorias.

6.2. Alergia alimentaria

Una alergia alimentaria se define como una reacción inmunológica anormal causada por la ingestión de un alimento o de un aditivo alimenticio. Cabe diferenciar el término de alergia alimentaria y de "intolerancia alimentaria". Este último, manifiesta reacciones parecidas pero en realidad no involucra una respuesta inmunitaria.

(15)

López-Varela S, González-Gross M, Marcos A. Functional foods and the immune system: a review. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(Supl 3):S29-S33.

(16)

González-Gross M, Wärnberg J, Medina S y col. Alimentos funcionales y el sistema inmunitario. En: *Actualización en Nutrición, Inmunidad e Infección*. Marcos A (ed.). Panamericana. Madrid. 2003. p. 57-66.

(17)

Marcos A, González-Gross M, Gómez S y col. Alimentos Funcionales. En: *Tratado de Nutrición*. Tomo 2. Gil A, Ruiz MD (eds.). Acción Médica, S.A. Madrid. 2010. p. 543-570.

- **Probióticos:** son numerosos los estudios que prueban la capacidad de bacterias probióticas como una eventual estrategia inmunoterapéutica.
- **Vitaminas:** la eficacia del uso de la suplementación nutricional en la alergia alimentaria no está claramente demostrada e incluso puede ser peligrosa. De hecho, la suplementación vitamínica en fórmulas infantiles se ha asociado con un aumento del riesgo a desarrollar alergias alimentarias e incluso asma.

6.3. Lupus eritematoso sistémico

El lupus es una enfermedad del sistema inmunitario que ataca a los tejidos conectivos, las articulaciones, los músculos y cualquier órgano del cuerpo, ocasionando inflamación, dolor y daño tisular. Aunque el tratamiento convencional para el lupus gira alrededor de medicamentos antiinflamatorios, se ha descrito la posibilidad de utilizar suplementos de β -caroteno, vitaminas C, D, B, magnesio y AGP n-3, pero todavía no existe evidencia científica que confirme su eficacia real. En principio, los estudios en animales apuntan a la utilidad de la suplementación nutricional con vitamina D ($1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$), aunque de momento son necesarias más investigaciones.

6.4. Enfermedad de Crohn/Inflamación crónica del intestino

La enfermedad de Crohn es una patología autoinmune, en la cual el sistema inmunitario ataca al propio intestino produciendo un proceso inflamatorio. Esta inflamación intestinal produce un desequilibrio entre la inmunidad de la mucosa intestinal y la microflora bacteriana. En este sentido, la manipulación de la microflora bacteriana intestinal podría ser interesante en la estrategia terapéutica de la enfermedad.

- **Probióticos:** las cepas de bacterias de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium* mejoran la función de la barrera intestinal, lo que podría tener un beneficio interesante en esta patología. También se ha observado el efecto beneficioso de *Bifidobacterium lactis* 12, y de *Lactobacillus* GG para conseguir el equilibrio de la flora intestinal en la enfermedad de Crohn.
- **Vitaminas:** existe un déficit de vitamina D en estos enfermos, sobre todo en invierno. En pacientes leves, la suplementación regular con vitamina D, acompañada de hábitos saludables puede ayudar a mantener niveles adecuados de esta vitamina durante el invierno.
- **Fibra:** se ha visto que el suplemento de FD (*Plantago ovata*) a dosis de 10 g dos veces al día, podría ser una alternativa eficaz para el tratamiento farmacológico en la colitis ulcerosa.

Siglas utilizadas en este capítulo

AF: Actividad física; **AG:** Ácidos grasos; **AGCC:** Ácidos grasos de cadena corta; **AGP n-3:** ácidos grasos poliinsaturados omega-3; **CV:** cardiovascular; **DM:** diabetes mellitus; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **EC:** enfermedad crónica; **ECV:** enfermedad cardiovascular; **FD:** fibra dietética; **FS:** fibra soluble; **HTA:** hipertensión arterial; **Igs:** inmunoglobulinas; **NK:** *natural killer*; **TA:** tejido adiposo.

