

# Definición, concepto e investigación en la interacción nutrición-inmunidad

45

*S. Gómez-Martínez, L.E. Díaz Prieto, E. Nova Rebato, A. Marcos Sánchez*

## PUNTOS CLAVE

1. El sistema inmunitario es complejo y los elementos que lo componen participan en numerosas funciones de forma integrada con otros sistemas del organismo, dependiendo el resultado de esta interacción del estado nutricional del individuo.
2. El efecto de los macronutrientes sobre el sistema inmunitario depende tanto de la cantidad como de su composición.
3. Dentro del sistema inmunitario, los micronutrientes cumplen funciones inmuno-estimuladoras e inmuno-moduladoras.
4. La microbiota intestinal, como parte del sistema de defensa de las mucosas, se ve influenciada por la ingesta dietética. A su vez, la composición de la microbiota influye en el mantenimiento de la homeostasis del organismo.
5. El establecimiento de la microbiota intestinal en humanos comienza en los estadios finales de la gestación, influenciado por el estado nutricional de la madre y otros factores, lo que repercutirá en la función del sistema inmunitario del neonato.

## INTRODUCCIÓN

Aunque la relación entre nutrición e infección se conoce desde hace mucho tiempo, ha sido en las dos últimas décadas, cuando la inmunonutrición (estudio de las interacciones entre la nutrición y la inmunidad en toda su extensión) ha despuntado como una materia emergente. Nosotros hemos denominado esta nueva disciplina como la nutrición y las 4 «fes», por la relación existente entre la nutrición con el sistema Inmunitario, la Infección, la Inflamación y la Injuria o daño tisular. En este sentido, hay que recalcar que en la actualidad existe evidencia del efecto del estado nutricional de la madre sobre la funcionalidad del sistema inmunológico del bebé, incluso durante el embarazo.

El sistema inmunitario es complejo y los elementos que lo componen participan en numerosas funciones de forma integrada con otros sistemas del organismo. En la protección frente a agentes extraños, una primera línea de defensa la constituyen las barreras físicas y químicas, como son la piel y las mucosas, sus secreciones y la microbiota autóctona protectora. En concreto, el sistema inmunitario de las mucosas a nivel del intestino puede dividirse en la barrera física del intestino y los componentes inmunes activos, que incluyen respuesta inmune tanto innata como adaptativa. No se debe olvidar que el ácido del estómago, el peristaltismo activo, la secreción de moco, la monocapa del epitelio y la microbiota intestinal juegan un papel esencial en la defensa del organismo. Debemos recordar que el sistema

inmunitario, además de proteger del ataque de agentes patógenos, actúa para asegurar la tolerancia de lo propio, la ingesta de alimentos y otros componentes ambientales, así como de las bacterias inherentes al organismo que conforman la microbiota intestinal.

Por otra parte, la función de muchas células inmunocompetentes depende de pasos metabólicos que necesitan determinados cofactores críticos, procedentes de la dieta. De momento, se ha identificado ya un gran número de nutrientes activos de la dieta que poseen acción inmunoreguladora, aunque los mecanismos de actuación son muy diversos.

Por tanto, es importante mantener un buen estado nutricional con un correcto aporte de nutrientes y un comportamiento alimentario adecuado para evitar desórdenes inmunológicos, ya que el sistema inmunitario juega un papel clave en el mantenimiento de la salud y su capacidad funcional depende, en gran medida, de los cambios nutricionales.

## MACRONUTRIENTES E INMUNIDAD

### Hidratos de carbono (HC)

Estos macronutrientes juegan un papel fundamental en la respuesta inmune, la cual está basada en la unión de componentes inmunológicos a HC glicosilados, como es el caso de las inmunoglobulinas y algunos factores del complemento. Por otra parte, se ha descrito en algunos trabajos realizados *in vitro*, que el consumo de azúcares simples y refinados reduce los niveles de fagocitos además de incrementar la producción de citoquinas proinflamatorias. Sin embargo, la fibra procedente de HC complejos (no almidones), parece reducir el estado inflamatorio en humanos. En este sentido, en referencia a la microbiota intestinal, el consumo de fibra dietética y prebióticos es un área en creciente estudio. Las enzimas alimentarias humanas no son capaces de digerir la mayoría de los HC complejos y los polisacáridos vegetales. En cambio, estos polisacáridos son metabolizados por determinados microorganismos componentes de la microbiota, generando metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (acético, propiónico y butírico,

entre los principales) con efecto beneficioso para la salud.

### Proteínas

Es sabido que tanto la calidad (composición de aminoácidos, digestibilidad y grado de glicosilación), como la cantidad de proteína de la dieta pueden modificar la respuesta inmune. Una deficiencia proteica puede influir directamente sobre las células inmunocompetentes, alterando el crecimiento y la reparación celular, y, por ende, la respuesta inmune. Además, puede potenciar el riesgo de infección debido al deterioro en la función tímica y la producción de linfocitos y anticuerpos. Se ha demostrado que los componentes de la proteína de la dieta afectan tanto a la composición de la microbiota intestinal como a los metabolitos microbianos producidos, ya que la misma está involucrada en el proceso de digestión, absorción, metabolismo y transformación de las proteínas de la dieta en el tracto gastrointestinal.

### Grasas

Las grasas juegan un importante papel sobre la función inmunológica por diversos mecanismos como son: alteración de la fluidez de la membrana plasmática celular, producción de eicosanoides, modificación del estrés oxidativo o alteración de los factores nucleares de transcripción. Las distintas funciones de la grasa sobre el sistema inmunológico son dependientes del tipo de ácidos grasos (AG) que compongan la dieta. Los AG saturados, provocan un aumento en las citoquinas proinflamatorias, así como en la expresión de genes implicados en rutas de inflamación, como el factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B). En relación con los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega-6, el ácido araquidónico parece ser uno de los AG más implicados en los procesos inflamatorios, ya que es el principal componente de las membranas lipídicas, precursor de mediadores implicados en la inflamación y regulador de la función inmune, junto a los eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Por otra parte, se ha observado que los AGPI omega-3 pueden disminuir la producción de algunas citoquinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y algunas

interleuquinas (IL)-1 $\beta$  e IL-6, consideradas como los mediadores inflamatorios más importantes, además de aumentar la actividad fagocítica de neutrófilos y monocitos tras la ingesta, de manera dosis dependiente. Recientemente, se ha observado que la calidad de los AG de la dieta afecta también a la composición de la microbiota intestinal. Los AG actúan a nivel de la membrana celular, la producción de energía, sobre las actividades enzimáticas y la absorción de nutrientes.

De hecho, se ha sugerido el efecto beneficioso del consumo de ácidos AGPI omega-3 y ácido linoleico conjugado sobre la microbiota, a diferencia de los AGPI omega-6 y los ácidos grasos saturados que pueden generar compuestos tóxicos para las células, lo que conduce a la inhibición del crecimiento o incluso a la muerte bacteriana.

## MICRONUTRIENTES E INMUNIDAD

Las vitaminas (A, C, E, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, ácido fólico) y los minerales (hierro, cobre, selenio y zinc) tienen efectos inmuno-moduladores e inmuno-estimuladores. De hecho, dosis adecuadas de los mismos se asocian con una menor susceptibilidad a sufrir infecciones.

A continuación, enumeramos el efecto sobre el sistema inmune del déficit en algunos micronutrientes:

- Vitaminas A, C y E: su deficiencia se relaciona con una reducción en el número y actividad de células *natural killer* (NK), una alteración en la producción de anticuerpos y una menor capacidad fagocítica.
- Vitamina B<sub>6</sub>: el déficit de esta vitamina puede alterar la maduración y crecimiento de los linfocitos, la actividad de los linfocitos T y la producción de anticuerpos.
- Vitamina B<sub>12</sub>: su deficiencia produce una disminución del número de linfocitos T citotóxicos (CD8<sup>+</sup>) y un descenso de la actividad de las células NK.
- Folatos: su déficit se asocia con una reducción en la proporción de linfocitos T circulantes y disminución en su respuesta proliferativa.
- Hierro, cobre y selenio: su déficit se asocia con una supresión de la inmunidad celular e inmunidad adquirida.

- Zinc: los bajos niveles plasmáticos de este micronutriente repercuten en un deterioro de la inmunidad innata, en particular, con una menor capacidad fagocítica de los monocitos.

Muchas de las alteraciones inmunológicas comentadas mejoran con la suplementación. Sin embargo, este tema debe ser cuidadosamente estudiado, ya que se ha observado que la suplementación con hierro puede favorecer el crecimiento de algunas bacterias patógenas a nivel del tracto gastrointestinal, por lo que es necesario tener en cuenta la interacción de estos micronutrientes y las bacterias intestinales.

A continuación, enumeramos la evidencia existente sobre el efecto de la suplementación de determinados micronutrientes sobre el sistema inmunológico:

- Las vitaminas E y  $\alpha$ -tocoferol: mejoran la respuesta fagocítica de los macrófagos.
  - La vitamina C: incrementa la quimiotaxis en adultos y niños sanos, y estimula la proliferación de linfocitos T en respuesta a la infección, aumentando la síntesis de inmunoglobulinas y la producción de citoquinas.
  - La vitamina A: induce el incremento de la funcionalidad respiratoria de monocitos en modelo animal.
  - La vitamina D<sub>3</sub>: origina un incremento de los niveles de inmunoglobulinas y de la fagocitosis en monocitos humanos.
  - El zinc: puede incrementar la respuesta al test de hipersensibilidad retardada, prueba *in vivo* de la funcionalidad del sistema inmunitario, y los niveles de anticuerpos en respuesta a la vacuna contra el tétanos, además de los niveles de linfocitos T circulantes en población anciana.
  - El selenio: mejora la respuesta inmune celular, incrementando la producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y la proliferación de células T.
- Como conclusión, conviene indicar que, aunque se ha demostrado que la suplementación en situaciones de déficit de micronutrientes reduce la morbilidad y la mortalidad, un exceso en la misma podría tener efectos adversos. Por ello, para pautar dicha suplementación es necesario tener en cuenta las características del individuo o grupo poblacional a quien va dirigida, la forma y el tiempo de administración.

## OTROS COMPUESTOS BIOACTIVOS E INMUNIDAD

Los polifenoles son un grupo de compuestos con gran diversidad estructural, lo que repercute en su biodisponibilidad, su metabolismo y su bioactividad. La mayoría de ellos pasan al colon sin ser absorbidos, siendo metabolizados por la microbiota colónica, existiendo grandes variaciones interindividuales tanto en la absorción, el metabolismo y la excreción, que se han atribuido a diferencias en la composición de la microbiota. Los principales grupos comprenden ácidos fenólicos, flavonoides (flavonoles, flavonas, isoflavonas, flavanonas y antocianidinas), estilbenos, lignanos y secoiridoides. Su efecto sobre las defensas del individuo se centra en que las células inmunocompetentes expresan múltiples tipos de receptores de polifenoles que reconocen y permiten la captación celular de los mismos, para posteriormente activar distintas vías de señalización e iniciar la respuesta inmune.

## BIBLIOGRAFÍA

- Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2013; 72(3): 299-309.
- Coelho OGL, Cândido FG, Alfnas RCG. Dietary fat and gut microbiota: mechanisms involved in obesity control. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019; 59(19): 3045-53.
- Ding S, Jiang H, Fang J. Regulation of Immune Function by Polyphenols. *J Immunol Res.* 2018; 2018: 1264074.
- FAO-WHO. Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. Geneva; 2008. p. 10-4.
- Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2017; 8(2): 172-84.
- Li P, Yin YL, Li D, Kim SW, Wu G. Amino acids and immune function. *Br J Nutr.* 2007; 98(2): 237-52.
- Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr.* 2007; 98 (Suppl 1): S29-35.
- Nova E, Montero A, Gómez S, Marcos A. La estrecha relación entre la nutrición y el sistema inmunitario. En: Gómez Candela C, Sastre Gallego A, eds. *Soporte nutricional en el paciente oncológico.* 2ª ed. Madrid: You & Us SA; 2004. p. 9-21.
- Redondo N, Nova E, Díaz LE, Gómez-Martínez S, Marcos A. Microbiota y estilo de vida. En: Marcos A, ed. *Inmunonutrición. Estilo de vida.* Panamericana; 2019. p. 463-77.
- Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018; 57(1): 1-24.
- Zhao J, Zhang X, Liu H, Brown MA, Qiao S. Dietary protein and gut microbiota composition and function. *Curr Protein Pept Sci.* 2019; 20(2): 145-54.