



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

INMUNONUTRICIÓN Y MODULACIÓN DE LA
RESPUESTA INMUNE.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ADÁN ALEXANDRO CRUZ PÉREZ

TUTOR: Esp. SURISADEY ALBARRÁN VERGARA

MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

1. INTRODUCCIÓN.	1
2. JUSTIFICACIÓN.	3
3. OBJETIVO GENERAL	4
4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
5. Inmunidad	5
5.1 Inmunidad innata o inespecífica	6
5.2 Inmunidad adquirida o específica	7
6. Inmunodeficiencia	8
7. Respuesta metabólica a agresión	9
8. Relación nutrición-inmunidad	11
9. Consideraciones nutricionales	13
10. Inmunonutrición e inmunomodulación	14
11. Inmunonutrientes	17
11.1 Glutamina	17
11.2 Arginina	21
12. Lípidos	24
13. Proteínas y aminoácidos	30
13.1 Aminoácidos	30
13.2 Proteínas	31

14. Vitaminas y elementos traza (micronutrientes)	32
15. Prebióticos y probióticos	35
16. Hormona del crecimiento	36
17. Indicaciones y contraindicaciones	40
18. CONCLUSIONES	44
19. FUENTES DE INFORMACIÓN	45

Dedicatoria

Gracias a Dios

A mis padres, que me han dado la vida y la oportunidad de crecer y llegar a culminar ésta etapa de mi vida y a cumplir este sueño. A Rosa María Pérez Gallardo por su apoyo incondicional, dedicación, desvelos y por su innumerable/enorme esfuerzo, gracias a ti mamá. A Javier Cruz Torres por todos sus consejos, apoyo, energía y fuerza. Gracias por ponerme en este camino.

A Bertha Pérez Gallardo y Héctor González García, mis segundos padres, gracias a ustedes por brindarme su dedicación, enseñanza, educación y cuidados, estoy en deuda con ustedes.

A Victoria García Argüello, que desde el cielo siempre me ha guiado. A Bertha Gallardo Piña y Victoria Torres Santibáñez. A Adán Cruz.

A Vianey González Pérez y Héctor Hugo González Pérez, mis hermanos, mi ejemplo y mi aspiración a seguir, gracias por hacerme crecer y aspirar a más.

A María Fernanda y Víctor Hugo Jiménez Pérez, por ser como mis hermanos y un modelo a seguir.

A Rosario Almazán Pérez, por ayudarme a seguir adelante, y darme esa fuerza, ánimos y amor para concluir esta meta. Y a impulsarme a realizar futuros proyectos.

A Surisadey Albarrán Vergara por todo su tiempo, dedicación, y esfuerzo, como nadie más, por permitirme culminar este sueño, gracias doctora.

A mi alma mater UNAM.

No tengo palabras para describir lo agradecido que estoy con ustedes y lo importantes e indispensables que son para mí. Infinitamente gracias.

1. INTRODUCCIÓN.

La desnutrición, el cáncer, las quemaduras severas, los procesos quirúrgicos y el estrés producen una supresión y diversos cambios en la respuesta inflamatoria e inmune y por ende suponen un riesgo para la salud de los pacientes.

Scrimshaw y cols. fueron los primeros en describir la interacción bidireccional entre nutrición e infección, desde entonces se reconoce también que pacientes en estado de desnutrición sometidos a intervenciones quirúrgicas tienen un mayor índice de mortalidad en relación a los pacientes normo nutridos¹.

En el siglo pasado, los investigadores de la nutrición centraron su interés en el estudio de las vitaminas y los oligoelementos, especialmente su estructura química, propiedades y manifestaciones clínicas de la carencia de ellas en animales y en el hombre, identificándose enfermedades carenciales como el raquitismo, escorbuto, beri beri y la pelagra, entre otras; reconociéndose la necesidad de ingerir aminoácidos esenciales y minerales para mantener al organismo en óptimas condiciones. Actualmente, las investigaciones apuntan hacia la nutrición y su relación con el buen funcionamiento del sistema inmunológico y las sustancias antioxidantes².

La inmunonutrición es un término que se ha estudiado desde hace más de 20 años y aún se sigue desarrollando e investigando sobre él. La inmunonutrición propone la administración de diferentes nutrientes para la modulación de la respuesta inmune o los mecanismos de acción de la inflamación, así como la reducción de complicaciones y tiempo de recuperación en los pacientes. En un inicio se conocía poco acerca de cómo podía ayudar a modular la respuesta inmune, actualmente se han

establecido dosis, indicaciones y contraindicaciones de los micronutrientes para un tratamiento eficaz; se ha demostrado que el buen estado nutricional del paciente ayuda a disminuir las complicaciones, infecciones, morbilidad e inclusive la mortalidad.

Los inmunonutrientes o sustratos inmunomoduladores más estudiados son la arginina, glutamina, ácidos grasos omega-3 y nucleótidos. Pero también están relacionados algunas vitaminas y minerales, como el zinc y el selenio. Así como probióticos, prebióticos y la hormona del crecimiento que también poseen propiedades como inmunonutrientes manteniendo el trofismo intestinal y la barrera intestinal antibacteriana atenuado así el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y evitando el síndrome de disfunción multiorgánico (SDMO) contribuyendo así a la recuperación global del paciente ³.

Hoy en día no solo consideramos que la dieta es crítica en mantener la función inmune óptima, sino que es ampliamente aceptado que casi todos los nutrientes en la dieta juegan un papel crucial para mantener una respuesta inmune óptima, y que ambas deficiencias o administraciones excesivas pueden tener consecuencias negativas en cuanto al estatus de la inmunidad y susceptibilidad a una variedad de patógenos ¹.

2. JUSTIFICACIÓN.

El sistema inmune se encuentra expuesto a diversos factores que tienen que ver con la dieta y con el estilo de vida, el tipo de actividad física que se realice, el tiempo de sedentarismo, el sueño y un factor de suma importancia, el estrés, el cual es un gran inmunosupresor.

Es necesario un control de todos estos factores para conseguir una función adecuada del sistema inmune con el objetivo de prevenir no solo el riesgo de procesos infecciosos, sino también de enfermedades de tipo inflamatorio, cuya prevalencia está aumentando actualmente en todo el mundo, como es el caso de la obesidad, la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares degenerativas.

La interacción de tejidos extraños o cualquier agresión, activan el sistema inmune que resulta en cambios metabólicos. La respuesta a esta agresión ya sea por cirugía, infección u otra situación de estrés depende de elementos individuales de cada paciente.

Durante la inmunonutrición, los nutrientes son administrados con el fin de mejorar la respuesta del organismo a una situación de agresión dada, y así prevenir complicaciones y estimular la recuperación benéfica del paciente.

3. OBJETIVO GENERAL

Describir que es la inmunonutrición y su influencia en la modulación del sistema inmune.

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir los diferentes inmunonutrientes, sus propiedades inmunomoduladoras e influencia sobre el sistema inmune.

Identificar los inmunonutrientes empleados según el tipo de paciente.

5. Inmunidad

El Sistema inmune está integrado por un conjunto de órganos, tejidos y células distribuidos por todo el cuerpo, que son capaces de reconocer y eliminar de nuestro organismo a cualquier agente patógeno.

El término inmunidad se considera sinónimo de resistencia, expresa el mecanismo de dos sistemas opuestos, el agente invasor y las reacciones del huésped invadido ^{2, 4, 5, 6, 7}.

El sistema inmune cuenta con dos tipos de unidades separadas, pero colaboran e interactúan entre sí para proteger al organismo: 1) la innata, natural o sistema inmune no específico y 2) la adquirida, adaptativa o sistema inmune específico (fig. 1) ^{2, 4, 7}.

Finalmente, ambas respuestas inmunes (innata y adquirida) son integradas a través de las interacciones de células y la producción de citoquinas generada como resultado de un estímulo específico ^{2, 4}.

Paradójicamente una respuesta inmune exagerada puede conllevar a una inmunosupresión con efectos mortales como se ha visto en sepsis, Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto, malaria, meningitis, cáncer y enfermedad inflamatoria, etc.⁸.

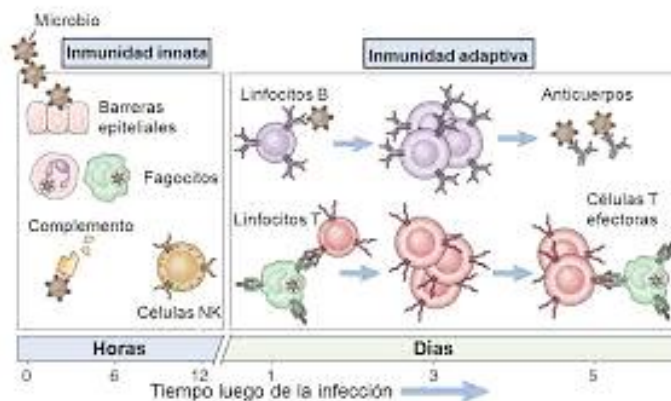


Fig. 1. Mecanismos de inmunidad innata y adaptativa. ⁹

5.1 Inmunidad innata o inespecífica

El sistema inmunológico inespecífico está integrado de barreras anatómicas y por un sistema de fagocitos, mecanismo por el cual se produce la ingestión celular de material extraño ^{5,7}.

La inmunidad innata o inespecífica provee al organismo de la primera línea de defensa contra los microbios (piel, nariz, nasofaringe y vías respiratorias).

También participan la liberación de citoquinas, células fagocíticas y el sistema del complemento además de otros mecanismos puestos en marcha, como son la fiebre, alteraciones endocrinas y bloqueo del hierro sérico y tisular, entre otros ⁴.

El sistema de complemento es un mecanismo complejo de cascada de proteínas que promueve las funciones de fagocitosis, neutralización viral y destrucción de las células infectadas por virus ^{5,7}.

5.2 Inmunidad adquirida o específica

El sistema inmunológico específico lo constituye la inmunidad humoral y la inmunidad mediada por células. Los linfocitos B que maduran en la médula ósea, responden a la estimulación de ciertos antígenos para convertirse en células plasmáticas que sintetizan y segregan anticuerpos, las inmunoglobulinas. La inmunidad mediada por células se basa fundamentalmente en los linfocitos T derivados del timo ⁵.

Las células predominantes de esta son los linfocitos. Los linfocitos representan el 25 al 35 % de los leucocitos circulantes. Existen dos grandes poblaciones de linfocitos: Los linfocitos B y los linfocitos T. Los linfocitos T y B son células que adquieren inmunocompetencia, es decir, la capacidad de llevar a cabo respuestas inmunitarias ante los estímulos apropiados. ^{6,7}.

INMUNONUTRICIÓN Y MODULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE.

La inmunidad adaptativa presenta alta especificidad y memoria con respecto a un determinado patógeno ⁷.

Tabla 1. Factores que participan en la inmunidad innata y adquirida ¹⁰.

Sistema inmune		
Factores	Inmunidad Innata	Inmunidad Adquirida
Especificidad	No específica	Específica
Fisicoquímicos	Piel Ácido estomacal Secreciones de las glándulas sebáceas Lisozima Microbiota Natural	Anticuerpos en la mucosa
Células	Monocitos/macrófagos Células polimorfonucleares Células natural killer	Linfocitos T y B
Proteínas séricas	Complemento	Anticuerpos
Citoquinas	Citoquinas derivadas de macrófagos	Citoquinas derivadas de linfocitos

10

6. Inmunodeficiencia

Los trastornos del sistema inmunitario ocurren cuando este sistema no responde o lo hace de manera inadecuada ante agentes nocivos. Es un estado en el que está comprometida la capacidad de respuesta del sistema inmunológico del sujeto para responder ante algún proceso o agente dañino. Puede presentarse desde el nacimiento (primaria) o durante la vida posnatal (adquirida o secundaria) ⁴.

Un sujeto está inmunodeprimido cuando experimenta un trastorno debido a medicamentos que afectan al sistema inmunitario suprimiéndolo, puede ser inducido a través de medicamentos con el fin de evitar un rechazo del tejido del donante cuando se realiza un trasplante

La inmunodepresión también es un efecto secundario común de la quimioterapia. La inmunodeficiencia adquirida puede ser una complicación de enfermedades tales como la infección por VIH y la desnutrición, particularmente cuando se presenta falta de proteína ⁴.

Los pacientes oncológicos que son sometidos a un tratamiento con intención curativa, estos provocan una serie de respuestas metabólicas que condicionan una disregulación del sistema inmunológico y que provoca la hipofuncionalidad del mismo ³.

En los pacientes quemados se producen alteraciones inmunitarias cuya intensidad está en relación con el porcentaje de superficie quemada y el tiempo transcurrido tras la quemadura; aparece un déficit en la respuesta inmunitaria inespecífica (expresado en disminución de la actividad del complemento, al igual que la opsonización, la actividad fagocitaria del neutrófilo, el número de macrófagos y la lisis bacteriana); así como en la respuesta inmunitaria específica, caracterizado por disminución en las inmunoglobulinas séricas, en la producción de anticuerpos en respuesta a

antígenos, en el número y la función de los antígenos, en el número y la función de linfocitos T, con disminución de los últimos.

Los pacientes con enfermedad crítica se encuentran en un mayor riesgo de complicaciones adversas; las alteraciones del sistema inmune e inflamatorio ocurren de una forma bien definida, manifestando una respuesta bifásica compuesta por una respuesta hiperinflamatoria temprana seguida de una respuesta compensatoria excesiva asociada con inmunosupresión ¹¹.

7. Respuesta metabólica a agresión

La interacción de agentes extraños o cualquier agresión activan el sistema inmune que resulta en cambios metabólicos ⁸.

La respuesta metabólica en pacientes comprometidos presentan cambios metabólicos que comprometen el estado nutricional secundario a aumento de las catecolaminas, glucocorticoides, glucagón, aldosterona, hormona antidiurética, hormona de crecimiento y cortisol, con disminución de la insulina, por lo que presenta aumento de las necesidades energéticas del metabolismo proteico muscular y graso que llevan, a su vez, a un aumento en el balance nitrogenado negativo y al depósito de grasa en el hígado ^{8, 12}.

A nivel celular e inmunológico, se encuentra una alteración en la relación de linfocitos T CD4 con elevación de Th2 y disminución de Th1 (eleva la respuesta humoral y disminuye la celular a grandes rasgos), la producción de IL-1 que promueve la leucocitosis, fiebre, anorexia e hipoalbuminemia, IL-6 que estimula la síntesis de proteínas de fase aguda por el hígado y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-a) ¹².

La biosíntesis de los mediadores inflamatorios involucra un paso de activación de los genes. Las moléculas oxidantes que regulan las citosinas, otros mediadores inflamatorios, la adhesión de moléculas y enzimas asociadas con la defensa antioxidante a través de la activación de factores

de transcripción como el factor nuclear Kappa B(NFkB) juega un papel en la inflamación y el activador de la proteína 1(AP-1) que interviene en la función inmune celular ¹³.

Otros problemas que se presentan son: por un lado, los métodos invasivos cada vez más frecuentes, más agresivos y por tanto más lesivos; por el otro, el surgimiento de cepas bacterianas antibiótico-resistentes.

La enfermedad crítica, la cirugía, los politraumatizados y en general todos los procesos que generan un nivel elevado de estrés orgánico incrementan los requerimientos nutricionales. Estas condiciones promueven un estado catabólico y un balance nitrogenado negativo en individuos sanos. Estos efectos incrementan además al usarse esteroides, los cuales producen un estado hipermetabólico muy parecido al ocurrido en las enfermedades críticas, trauma y sepsis. Por otro lado el reposo prolongado en cama ocasiona un estado de catabolismo y de consecuente desnutrición postagresión ¹³.

Las deficiencias marginales, los excesos crónicos o el desequilibrio entre nutrientes pueden producir una alteración importante de nuestros mecanismos de defensa. 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 o crónicas ⁷.

Por lo que una idea de mejorar (o mejor dicho modular) la respuesta inmunológica mediante el aporte de determinados nutrientes, genera una idea bastante práctica. Un estado nutricional adecuado es sinónimo de una buena función de defensa del organismo ¹³.

8. Relación nutrición-inmunidad

La nutrición es la base de los procesos fisiológicos humanos. Una nutrición inadecuada puede inducir a la disfunción de eslabones de la cadena metabólica. Los macronutrientes y micronutrientes deben estar en cantidades adecuadas para el equilibrio metabólico. Los micronutrientes son necesarios en pequeñas cantidades y en general son utilizados en estructuras enzimáticas, coenzimáticas y hormonales ¹⁴.

La desnutrición no solo es una causa importante, sino la mayor causa de inmunodeficiencia en el mundo después del SIDA, que afecta sobrepoblaciones y a individuos con enfermedades crónicas⁴. También es uno de los principales problemas de salud pública debido a su elevada prevalencia y costos sanitarios que ocasiona ^{6, 15}.

La desnutrición se asocia con un aumento de complicaciones infecciosas, prolongación de la estancia hospitalaria e incremento de la tasa de reingresos, lo que contribuye a aumentar la morbimortalidad del sujeto ^{3, 16, 17}.

La desnutrición calórico proteica está considerada como una de las causas más frecuentes de inmunodepresión siendo la infección la principal causa de mortalidad y morbilidad en paciente severamente desnutridos ⁴.

La malnutrición proteico-energética está asociada a un importante deterioro de la inmunidad innata o inespecífica, como la fagocitosis, el sistema del complemento, las células denominadas natural killer, así como una depleción de la inmunidad específica tanto de tipo celular como de tipo humoral, en especial la concentración de inmunoglobulina A ¹⁸.

La respuesta metabólica al estrés, trauma y sepsis está ampliamente interrelacionada con los cambios metabólicos, consecuentemente se ha propuesto que el soporte nutricional podría ayudar a mejorar los mecanismos de respuesta del huésped y reducir la morbilidad ^{19, 20}.

En general, la inmunosupresión resultante de una desnutrición proteico calórica crónica puede ser corregida con un soporte nutricional que revierta la desnutrición ⁵.

Mazolewski y cols. han propuesto la asociación entre la desnutrición con una mayor incidencia de infecciones y anomalías en la respuesta inmunológica, tanto humoral como celular. Un estado de malnutrición, ya sea por un déficit o un exceso, trae aparejada múltiples complicaciones clínicas como incremento en la incidencia, duración y mortalidad ligada a las enfermedades infecciosas, entorpecimiento de los mecanismos de la respuesta inmune y modificación de la respuesta inflamatoria.

La desnutrición tiene un papel fundamental en la aparición de complicaciones, ya que entorpece los mecanismos de respuesta inmune y se modifica la respuesta inflamatoria, con lo que los procesos de síntesis, regeneración de los tejidos y la lucha contra la infección se ven alterados; deprime la producción de anticuerpos, la función de las células fagocíticas y los niveles de complemento, afecta también la respuesta mediada por linfocitos T ⁵.

Las interacciones entre los mediadores pro y antiinflamatorios juegan un rol crucial en el control de la respuesta inmune adecuada contra la infección. La falta de balance provocará en el paciente una respuesta proinflamatoria masiva o una inmunosupresión refractaria ¹⁶.

Durante la desnutrición se produce una involución que es proporcional a su severidad y ocasionan un desbalance inmunológico que se manifiesta clínicamente por la aparición, persistencia o recurrencia de cuadros infecciosos.

La competencia del sistema inmunitario, requiere de una interacción equilibrada entre células efectoras y moléculas inmunomoduladoras cuya

síntesis, función y balance cuentan con un aporte igualmente equilibrado de macro y micronutrientes ⁴.

La manipulación nutricional de la inmunidad puede tener implicaciones clínicas, biológicas y terapéuticas, además los cambios en la alimentación pueden modificar la capacidad del huésped para enfrentar determinadas enfermedades como las autoinmunes y el cáncer. Los ingredientes alimenticios en conjunto y cada uno en particular, ejercen un papel importante en el desarrollo y preservación del sistema inmune ¹⁸.

Se requiere un estado nutricional adecuado para que se establezca una respuesta inmune primaria y secundaria adecuada; de acuerdo con ello, la terapia nutricional es una medicación complementaria que combate las enfermedades a través de dietas especiales con amplia variedad de productos para contribuir a funciones metabólicas específicas ⁴.

9. Consideraciones nutricionales

La desnutrición calórica y proteica, que incluye también, invariablemente, la privación de vitaminas y minerales, puede causar una desnutrición primaria relacionada con la atrofia de órganos linfoides, lo cual conduce al desarrollo de infecciones oportunistas ⁶.

Las deficiencias de vitaminas provocan disminución de la respuesta inmune celular, especialmente la respuesta frente a mitógenos de células T y B y con ello intervienen en la proliferación de las células inmunocompetentes ².

La deficiencia de los minerales también influye en la división celular de todas las células, por lo que afecta la transformación linfoblástica, con evidente disminución de las células CD3, CD4 y CD8 y del mecanismo de citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC), además acelera la involución tímica.

Respecto a ello, se ha comprobado que las células suplementadas con Selenio muestran mayor protección contra los efectos citotóxicos del peróxido de hidrógeno y aumenta la producción de las células NK.

La insuficiencia proteica con afectación inmunológica está influida por el tiempo y la gravedad de la carencia de nutrientes.

Todas las deficiencias de aminoácidos disminuyen la inmunidad, por ejemplo: las dietas bajas en triptófano y fenilalanina disminuyen la síntesis de anticuerpos, de manera similar las cantidades limitadas de aminoácidos que contienen azufre, metionina, cisteína y cistina) tienen efectos nocivos sobre los tejidos linfoides.

En cuanto a los ácidos grasos, podemos decir que las células del sistema inmune presentan membranas lipídicas y las concentraciones de ellos están influidas por las concentraciones de lípidos séricos; por tanto, la fluidez de la membrana celular que influye en el recubrimiento por antígenos y las respuestas celulares se altera por la concentración del colesterol y ácidos grasos en la doble capa lipídica y por la traslocación de fosfolípidos del interior al exterior de la membrana. También los ácidos grasos son importantes en el periodo prenatal, ya que permite el desarrollo adecuado de los órganos linfoides ².

10. Inmunonutrición e inmunomodulación

La inmunonutrición es definida como el potencial para modular la actividad del sistema inmune por medio de intervenciones con nutrientes específicos, se encarga del estudio de las interacciones entre la nutrición y la inmunidad en toda su extensión. Este concepto puede ser aplicado a cualquier situación en la que un suplemento alterado de nutrientes es utilizado para modificar las respuestas inmunes o inflamatorias ¹¹.

El concepto de inmunonutrición se refiere a la adición de nutrientes específicos a los regímenes de nutrición enteral o parenteral, en concentraciones mayores a las habitualmente contenidas en las dietas normales, para lograr un efecto farmacológico determinado que mejore la función inmunitaria.

Se definen nutraceúticos a cualquier alimento o ingrediente del mismo que proporcione un beneficio para la salud humana. Entre los inmunonutrientes más empleados se encuentran: arginina, glutamina, ácidos grasos omega-3, nucleótidos prebióticos, zinc, y vitamina A ^{1, 6, 21, 17}.

Los nutrientes específicos, también llamados inmunonutrientes o farmaconutrientes, además de regular la respuesta inmunitaria del huésped, ayudan a modular la reacción inflamatoria, regular el balance de nitrógeno y la síntesis de proteínas, desempeñando un papel clave en la recuperación de un paciente, que por diversos motivos, se encuentre en una situación inmunodeficiente ⁶.

El propósito de las dietas inmunomoduladoras es conseguir un efecto beneficioso añadido al meramente nutritivo, como modular la respuesta inflamatoria o los mecanismos de defensa ante la infección ²⁶. Las dietas inmunomoduladoras pueden contrarrestar las alteraciones de la respuesta inflamatoria, el sistema inmune y función de barrera intestinal, en forma efectiva y temprana ^{13, 16, 17, 18, 22}.

Tradicionalmente el soporte nutricional en el paciente críticamente enfermo se dirigía a proveer sustratos energéticos exógenos para apoyar al enfermo durante la respuesta al estrés con tres objetivos: 1) preservar la masa corporal, 2) mantener la función inmune, 3) evitar las complicaciones metabólicas. Hoy en día se encaminan a: atenuar la respuesta metabólica al estrés, prevenir el daño celular oxidativo y favorecer la modulación de la respuesta inmune ²².

La inmunomodulación intenta mejorar la fase hiperinflamatoria temprana del traumatismo o choque, acelerar la recuperación del paciente y así mismo prevenir la sobre activación de linfocitos, macrófagos, granulocitos, y células endoteliales. Teniendo en cuenta estos objetivos:

- Evitar la excesiva estimulación de macrófagos por endotoxinas circulantes o exotoxinas.
- Lograr la limitación, en corto tiempo (<72h) de la respuesta inflamatoria de células inmunocompetentes.
- Reactivar la inmunidad mediada por células inmediatamente a la “inmunoparálisis” postraumática ¹⁶.

Chuntrasakul y col. realizaron un estudio en el que durante 14 días emplearon una fórmula compuesta de arginina, glutamina y ácidos grasos omega-3, a pacientes con traumatismo severo, quemados y con cáncer; encontraron una mejoría notable a los 7 y 14 días; un incremento significativo en todos los casos en la cuenta de LT CD4+, LT CD8+, C3 IgG, IgA; la proteína C reactiva disminuyó significativamente al séptimo día del postoperatorio.

Senkal y col. reportaron que la inmunonutrición perioperatoria temprana redujo significativamente las complicaciones postquirúrgicas después del quinto día postoperatorio.

Estos estudios sugieren que la inmunonutrición postoperatoria, para ser efectiva, necesita una adecuada dosis y tiempo de administración. Se conoce el mecanismo de acción de cada inmunonutriente y como, mediante la acción conjunta de estos, se favorece el sistema inmune y se protege contra la actividad oxidativa y el exagerado proceso inflamatorio a pesar de lo cual no existe un consenso generalizado sobre el momento ideal para el inicio de este tipo de terapia ¹⁶.

La inmunonutrición perioperatoria se considera un arma profiláctica y terapéutica por sus propiedades inmunológicas, al prevenir la inmunodepresión, mejorar la morfología y función inmunitaria, modular la respuesta inflamatoria y reducir las complicaciones postoperatorias²³.

El uso de inmunonutrientes ha demostrado que favorecen la inmunomodulación, mantienen el buen funcionamiento del epitelio intestinal, del tejido linfoide asociado al intestino y mejoran la función de las células T¹³.

La terapia nutricional inmunomoduladora ofrece una amplia gama de beneficios a pacientes críticos, quirúrgicos, quemados, prematuros, inmunodeprimidos, entre otros. Entre estos beneficios se pueden destacar:

- Disminución de la tasa morbi-mortalidad.
- Reducción de los días de estancia hospitalaria.
- Disminución del porcentaje de infecciones adquiridas en el hospital.
- Reducción de los gastos hospitalarios.

El objetivo de la inmunonutrición es el de mejorar la respuesta inmune y no solo el estado nutricional del paciente⁴.

11. Inmunonutrientes

11.1 Glutamina

Es el aminoácido no esencial más abundante en el organismo representando el 60% de aminoácidos libres de musculo esquelético y un 20 % de aminoácidos libres en el plasma. Jugando un papel importante en diferentes procesos metabólicos^{19, 24}.

La glutamina representa el 10 % de las proteínas de una dieta normal.⁴ En personas sanas se encuentra en gran cantidad en el cuerpo, especialmente en el tejido muscular, representando el 50% del depósito de aminoácidos¹⁹. Es el más importante transportador de amoníaco de los tejidos periféricos al área esplácnica, y sirve como un combustible oxidativo durante la división celular. También es un donador de nitrógeno para la síntesis de DNA y RNA y por ello es esencial para la proliferación celular¹⁹.

Es un aminoácido multifacético, usado por el hígado para la síntesis de urea, en el riñón es un sustrato esencial en la amoniogénesis y participa en la gluconeogénesis, tanto a nivel hepático como renal. Funciona como portador de nitrógeno entre los tejidos. Es un importante sustrato para las células rápidamente proliferantes, como son el enterocito, linfocitos, macrófagos y células inflamatorias incrementando sus funciones. Es precursor de la síntesis de nucleótidos y del glutatión, un importante antioxidante. Posee efectos anabólicos y protectores en individuos, tanto a nivel inmunológico como a nivel intestinal y del metabolismo proteico. Protege y restaura el tubo digestivo, previene la atrofia de la mucosa y translocación bacteriana. Incrementa la actividad fagocítica de neutrófilos; es un precursor para la biosíntesis de purinas y pirimidinas y también se utiliza para regular la síntesis de proteínas e inhibir su degradación. Es el combustible preferido por enterocitos y neutrófilos participando en las funciones de sistemas como el gastrointestinal, inmunológico y muscular^{4, 13, 24}.

Es un combustible rápido en la replicación celular, específicamente del sistema inmunológico (linfocitos, macrófagos y enterocitos), además de incrementar en ella sus funciones. Tiene también un papel de protección y restauración del tubo digestivo, previniendo la atrofia de la mucosa y la translocación bacteriana, mediante la estimulación de los enterocitos, lo que ayuda a una mejor interacción entre los nutrimentos y el sistema inmunológico⁶.

Este aminoácido tiene una acción importante en el tejido linfoide asociado mucosas (MALT), modulando la respuesta inmunológica y limitando la aparición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

Está comprobada la acción benéfica del uso de glutamina en el mejoramiento del sistema inmunológico en general ¹³.

Algunos beneficios de la glutamina son el incremento y proliferación de inmunocitos, la promoción de la respuesta de citosina de Th2, así como el incremento de la producción de IL-4 y la regulación de los niveles de IL-10, y aumento en la concentración de IgA; logrando mayor inmunidad del aparato digestivo y respiratorio.

La glutamina incrementa la actividad fagocítica de los neutrófilos; aumento la producción de especies reactivas al oxígeno por neutrófilos in vitro; es un precursor para el agente reductor glutatión, es un antioxidante endógeno; por lo que puede incrementar la protección contra daños celulares secundarios a eventos isquémicos o en estados de choque ⁶.

USO

La glutamina exógena disminuye la utilización hepática de proteínas, favorece el equilibrio ácido base, es una fuente energética directa para la función metabólica (hepatocitos) y un sustrato por la gluconeogénesis y la síntesis de proteínas y nucleótidos; también favorece el balance nitrogenado, evita la pérdida muscular de proteínas al inhibir al FNT- α y hasta puede inducir formación muscular, además desarrolla la inmunidad (la cicatrización, la energía para linfocitos, macrófagos y fibrocitos), mantiene la relación CD4:CD8, puede prevenir apoptosis vía proteínas de choque térmico y evita el síndrome de distrés respiratorio.

Disminuye la resistencia a la insulina y se presume que disminuye el catabolismo celular de traslocación bacteriana y, por ende, la sepsis ¹².

Novack et al evaluó los beneficios de la administración en pacientes quirúrgicos y médicos críticos, encontrando una disminución de la mortalidad y de procesos infecciosos en pacientes críticos, no así en los quirúrgicos. Los días de estancia fueron menores en los pacientes quirúrgicos, sin efecto en este sentido en los pacientes críticos ¹³.

En la respuesta metabólica a la lesión, la glutamina proporciona, en un tercio, la fuente de nitrógeno para la función de órganos vitales, reparación de las heridas y potencia las defensas del huésped. La glutamina y los nucleótidos ejercen un efecto directo sobre la proliferación de linfocitos e indirectamente sobre el estado antioxidante ¹⁶.

Diferentes funciones de la L-glutamina ¹³ .	
Metabólicos	Síntesis de proteínas Transportador interorgánico de carbono y nitrógeno Precursor de la gluconeogénesis Amoniogénesis renal
Inmunológico	Favorece la replicación de células inmunogénicas Favorece la función y respuesta de las células T ayudadoras Síntesis de inmunoglobulina A
Protección Intestinal	Replicación de enterocitos Mantenimiento de la función y celularidad de tejido linfoide asociado al intestino
Antioxidante	Síntesis de glutatión Precursor de taurina

La dosis eficiente de glutamina como suplemento debe ser de al menos 0, 2 gr / kg y administradas durante varios días (al menos 5 días). En los

resultados de diferentes estudios, se ha observado que existe una disminución en la incidencia de bacteriemia, también mejora la evolución de los enfermos en relación a las dosis bajas ¹³.

11.2 Arginina

La arginina es un aminoácido semiesencial que se convierte en esencial durante las situaciones hipermetabólicas y sépticas. La síntesis endógena de este aminoácido se ve superado por el incremento en los requerimientos ^{4, 5, 13, 19, 24}.

Es necesaria para la síntesis de colágeno en la cicatrización de las heridas. La suplementación con arginina produce un aumento de la cicatrización de las heridas y mejora la función inmunológica de los animales mediante la disminución de células T que se asocian normalmente a los traumatismos ⁵.

Representa la mayor fuente de urea en el organismo, es necesario para la síntesis de colágeno en la cicatrización de las heridas, modifica la inducción y desarrollo de tumores malignos a través de sus efectos sobre el sistema inmunológico, tiene capacidad de estimular la respuesta del timo, además favorece la liberación de diferentes hormonas como la hormona del crecimiento, insulina, glucagón, somatostatina, catecolaminas. Aldosterona y vasopresina. El uso de arginina como inmunonutriente mejora la respuesta en las células T y aumenta la fagocitosis ^{5, 13, 24}.

También es un componente de la respuesta inmunitaria debido a su efecto timotrópico, que aumenta la capacidad de acción de los fagocitos, incrementa de la respuesta de los linfocitos T periféricos y la síntesis de IL-4 E IL-5. Estimula la respuesta del timo y mejora la función de las células T, participa en la síntesis de poliaminas que modulan la división, diferenciación y crecimientos celulares ⁶.

Es el único sustrato para la síntesis de óxido nítrico (ON). El ON tiene una función fundamental en los proceso de inflamación, favorece un estado de óxido reducción tisular adecuado, limita la aparición de aterosclerosis, favorece la respuesta citotóxica de las células inmunológicas y mantiene el flujo sanguíneo (microcirculación) ⁴.

Tiene un efecto modulador sobre la mayoría de células del sistema inmune. A bajas dosis el NO potencia la mitogénesis de las células T, y a altas dosis cumple una función inhibitoria. Aun cuando la arginina facilita la fagocitosis, tanto la Arginina y el NO atenúan la adherencia del neutrófilo¹⁶, participa en la producción de óxido nítrico a través de la NOSintetasa y 2 isoformas de arginasa (I y II) ⁸.

La arginina tiene entre sus acciones un efecto timotrófico, mejora la inmunidad celular, posee un efecto secretagogo y mejora el balance nitrogenado, iNOS es un potente vasodilatador encargado de regular el tono y la permeabilidad vascular, responsable de la perfusión vascular en múltiples tejidos, que actúa como agente antimicrobiano y bactericida, y es utilizado por leucocitos y macrófagos para destruir gérmenes patógenos ².

El NO contribuye a la transformación de las células Th1 hacia el fenotipo Th2 y está acompañado por una disminución de las citoquinas proinflamatorias, con un incremento de la producción de IL-4 y IL-10.

Sin embargo también presenta efectos letales derivados de su posibilidad para producir superóxidos y peróxidos de nitritos en los pacientes en choque séptico.

En pacientes postoperados de cáncer, suplementos con 25 g/día de arginina, aumentaron la respuesta de los linfocitos T a fitohemaglutinina y concavalina A e incrementaron el número de CD4 ¹³.

De las prostanoïdes, la prostaglandina E-2 (PGE-2) puede ser la más importante. La PGE-2 modula la función inmunológica. Esta sustancia en muy bajas concentraciones, induce la diferenciación de los linfocitos a células T. sin embargo, a mayores concentraciones se realiza un efecto inmunosupresivo⁵.

Braga y cols. encontraron que la administración perioperatoria de dietas enriquecidas condujo a un incremento de los niveles plasmáticos de NO al primer y cuarto día de la cirugía. La administración de arginina antes y después del traumatismo mejoró la supervivencia del paciente, potenciando el recambio bacteriano intestinal en pacientes con sepsis, y este efecto fue revertido cuando se administró inhibidores del NO. También la arginina incrementa la respuesta alogénica y mitogénica del linfocito, la citotoxicidad de las células asesinas naturales (NK) y la producción de la IL-2.

De forma similar a la suplementación de arginina, la restricción en la dieta de nucleótidos ha demostrado que disminuye la mitogénesis del linfocito, la respuesta a los antígenos alogénicos, la respuesta de hipersensibilidad retardada y la supervivencia prolongada a los injertos¹⁶.

Se ha demostrado que dosis de arginina entre 17 y 24 g de arginina mejoran el depósito de colágeno en las heridas⁴.

No se ha demostrado beneficio con el uso de la arginina cuando la concentración es menor a 6 g/L de este aminoácido (aproximadamente 2% del aporte energético total), pero concentraciones mayores de 12 g/L han mostrado efectos favorables^{13,24}.

12. Lípidos

Los ácidos grasos presentes en la dieta tienen una función sobre el sistema inmune como sustrato y fuente energética a través de los ácidos grasos y las vitaminas liposolubles, además son un constituyente básico de las membranas celulares y modulan la síntesis de eicosanoides desde prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos hasta el factor agregante plaquetario ²⁴.

Los ácidos grasos omega-3 son un tipo de ácidos grasos poliinsaturados de carácter esencial que modulan la síntesis de eicosanoides, desde prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, hasta el factor agregante plaquetario. Poseen efecto antiinflamatorio y suprimen la síntesis de interleuquina-2 (IL-2). Disminuyen la blastogénesis, suprimen la respuesta de sensibilidad cutánea retardada. Regulan la producción de radicales libres ⁴.

No estimulan directamente al sistema inmune, sino que disminuyen la respuesta de citoquinas y la respuesta inflamatoria generalizada.

Los ácidos grasos omega-6, son el sustrato básico para la formación de ácido linoleico, este a su vez produce ácido araquidónico (A.A.), favoreciendo la producción de metabolitos proinflamatorios que afectan la función inmune. La adición de ácidos grasos omega 3 limita el efecto proinflamatorio al inhibir las desaturasas 5 y 6. El ácido eicosapentanoico (EPA) y el ácido docosahexanoico (DHA) ayudan al sistema inmune a competir con el ácido araquidónico por el metabolismo de la vía de la ciclooxigenasa en la membrana celular los ácidos grasos omega 3. Se asocian con la producción de prostanoïdes de la serie 3 y leucotrienos de la serie 5 con un potencial proinflamatorio menor, estas también previenen la agregación plaquetaria, y son vasoconstrictores ⁴.

La composición lipídica de las células inmunológicas, es decir, de los monocitos, macrófagos, linfocitos y leucocitos polimorfonucleares, refleja la composición de los ácidos grasos recibidos en la dieta. Las células del sistema inmune son capaces de sintetizar ácidos grasos no esenciales, pero dependen de los lípidos plasmáticos circulantes para obtener sus ácidos grasos esenciales.

Los ácidos grasos poliinsaturados, el ácido linoleico (omega 6) y sus derivados, el ácido araquidónico, el ácido linoleico (omega 3) y sus derivados, ácido eicosapentaenoico y decahexaenoico, reflejan los niveles circulantes de los lípidos ^{5, 24}.

En el comienzo, los estudios epidemiológicos contribuyeron a demostrar que ciertos ácidos grasos suplementados en las dietas (particularmente n-3 PUFA contenido en aceite de pescado) afectan la respuesta inmune de los esquimales de Groenlandia. Hay una baja prevalencia de desórdenes inflamatorios en esta población, una reducción de muerte por enfermedad del corazón isquémica a pesar de la administración de dietas altas en grasa y colesterol y una baja prevalencia de cáncer. Subsecuentemente, numerosas investigaciones clínicas y experimentales han examinado el papel protector de PUFA n-3 de cadena larga contra desordenes inflamatorios, enfermedades cardiovasculares y desarrollo de cáncer ¹⁰.

La grasa más inmunosupresora es el aceite de pescado (conteniendo PUFA n-3 de cadena larga como el ácido eicosapentaenoico <EPA> y el ácido docohexaenoico <DHA>) los cuales han sido ampliamente estudiados desde 1970.

Observaciones recientes han puesto de manifiesto que los lípidos de la dieta, además de servir de fuente de ácidos grasos esenciales, fuente calórica y como portadores de vitaminas liposolubles, pueden afectar de manera muy importante, tanto el sistema inmune específico, como el inespecífico.

El aceite de oliva tiene un papel crucial como componente de la dieta Mediterránea, con importantes beneficios sobre la salud humana.

Los ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) y poliinsaturados (PUFA) pueden modular (suprimir) distintas funciones del sistema inmune, tanto en humanos como animales. Grasas ricas en MUFA y PUFA se han utilizado para reducir los síntomas de enfermedades caracterizadas por una sobre activación del sistema inmune (enfermedades autoinmunes) y el riesgo de cáncer.

La evidencia de los estudios epidemiológicos y experimentales refleja la interacción entre nutrición y el sistema inmune. Este argumento está basado en el papel fundamental que juegan diferentes tipos de ácidos grasos (principalmente ácidos grasos poliinsaturados n-3 o n-6 de cadena larga <PUFA>) en la regulación de las funciones del sistema inmune, lo que adquiere una gran importancia en la inmunonutrición humana.

Además de sus efectos benéficos en la reducción de desórdenes inflamatorios, otros estudios han demostrado que la administración de dietas conteniendo PUFA n-3 de larga cadena puede contribuir, al menos en parte, a reducir la resistencia del huésped contra enfermedades infecciosas.

En general, los ácidos grasos n-3 han sido propuestos como sustancias que contribuyen a la supresión de la función inmune, mientras que los ácidos grasos n-6 incrementan la actividad del sistema inmune ¹⁰.

Los ácidos grasos omega-3 tienen propiedades antiinflamatorias e inmunoestimuladoras, modulando la síntesis y liberación de eicosanoides.

Estos lípidos tienen influencia sobre la estabilidad y fluidez de la membrana, movilidad celular, formación de receptores, activación de las vías de señalización intracelular, directamente o a través de la formación de eicosanoides, expresión genética y diferenciación celular ^{6, 8, 16}.

Los ácidos grasos omega-3, disminuyen la producción de citoquinas originadas del ácido araquidónico y suprimen la producción de Interleucina-2. El ácido graso omega-6 participa en el metabolismo en el tromboxano A-2 y la prostaglandina E-2, siendo esta última un potente vasoconstrictor e inmunosupresor ^{6, 13}.

Adicionalmente las grasas ricas en omega 3 y omega 6 suprimen muchos de los componentes de la respuesta inmune, particularmente aquella directamente involucrando los linfocitos ⁸.

Durante la respuesta al trauma o la infección se activan las fosfolipasas y se genera la producción de prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT) y otros mediadores de origen lipídico. La naturaleza de estos mediadores determinaría la intensidad de la respuesta inflamatoria. Los síntomas inflamatorios se mejoran con la administración de aceite de pescado en pacientes con AR, psoriasis, asma, esclerosis múltiple, Crohn y colitis ulcerativa. Actúan por al menos 3 mecanismos: primero porque influyen en la composición de los fosfolípidos de membranas resultando en la producción de mediadores lipídicos de baja bioactividad que aquellos fosfolípidos generados por los AG omega -6, aún más entre estos efectos está la disminución de la PGE2. Los AG omega -3(EPA) actúan como agonistas de los receptores para la proliferación y activación peroxisomal, la cual tiene efectos antiinflamatorios. Los AG-omega-3 estabilizan el complejo NFkB/IkB, suprimiendo la activación de los genes involucrados en los procesos inflamatorios ⁸.

Las dietas con alta concentración de aceite de pescado rico en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 son una forma de disminuir los niveles de ácido araquidónico en las células, disminuyendo, por tanto, los eicosanoides y su efecto inmunosupresivo ⁵.

Los ácidos grasos presentes en la dieta tienen una función sobre la inmunocompetencia a través de tres mecanismos básicos:

1. Como sustrato y fuente energética a través de los ácidos grasos y las vitaminas liposolubles
2. Como constituyente básico de las membranas celulares, regulando funciones importantes como su fluidez, la actividad de diferentes receptores y la especificidad de los mismos
3. Moduladores de la síntesis de eicosanoides desde prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos; hasta el factor agregante plaquetario ¹³.

Asimismo, la alteración de la disponibilidad del ácido araquidónico como sustrato altera la capacidad de las células de producir eicosanoides. Este evento modifica un amplio rango de respuestas celulares ¹⁰; suprime también la interleucina 1 y 6 además del factor de necrosis tumoral y de la prostaglandina 2. Los ácidos grasos omega-3 tienen efectos mixtos sobre la citotoxicidad y mejoran la sensibilidad retardada ^{5, 24}.

Se conocen al menos tres mecanismos de acción antiinflamatoria de estos ácidos grasos: disminuyen la producción de E-2 al influir en la composición de fosfolípidos de la membrana; actúan como antagonistas de la proliferación de peroxisomas; y estabilizan el complejo NF-kB, lo cual suprime la activación de genes relacionados con el proceso inflamatorio.

El ácido eicosapentanoico (EPA) y el ácido docosahexanoico (DHA) ayudan al sistema inmunitario al competir con el ácido araquidónico por el metabolismo de la vía de la ciclooxigenasa en la membrana celular. La administración de omega-3 reduce la capacidad de las células mononucleares para la producción de citosinas y disminuye la adhesividad del monocito al endotelio y con ello la migración transendotelial ⁶.

La manipulación de la dieta lipídica puede involucrar uno o más de los siguientes mecanismos: alteración de la fluidez de la membrana plasmática, producción de eicosanoides, modificación del estrés oxidativo o alteración de los factores de transcripción nuclear. En suma, la muerte celular programada o apoptosis ha sido propuesta recientemente como otro de los mecanismos capaz de ser promovido o inhibido por los ácidos grasos de la dieta, lo cual puede ser parcialmente responsable por la modulación de la funciones del sistema inmune.

El promedio de ácidos grasos de omega 3: omega 6 en una fórmula enteral, parenteral o ambas, puede ser importante para optimizar las funciones inmunitarias. Al modificar el contenido de omega 6 a omega 3, se promueven distintos procesos, como la proliferación de células T, la adherencia entre células, la fluidez de la membrana y la producción de citoquinas debido a que los ácidos grasos EPA y DHA producen prostaglandinas que son menos inflamatorias y no suprimen la función inmunitaria, además de evitar que las células T tengan una hiperreacción en el proceso inflamatorio ⁶.

La relación omega 6 /omega 3 en los fosfolípidos modula el equilibrio entre los eicosanoides de ambas series. Aunque aún no se conocen la relación óptima de su administración. En un estudio se observó que la relación omega 6/omega 3 de 1/2 obtuvo el mejor efecto sobre la inmunidad.

La OMS sugiere el consumo de omega 6/omega 3 en una relación que oscile entre 5 a 1 y 10 a 1 respectivamente. Actualmente se recomienda como óptimo el cociente 2:1 de ácidos grasos omega 6/ omega 3 ⁴.

13. Proteínas y aminoácidos

13.1 Aminoácidos

Los nucleótidos de la dieta pueden ser necesarios para mantener la función inmunológica normal. La hipersensibilidad cutánea retardada, la proliferación linfocítica estimulada por mitógenos, el rechazo de injertos, y la enfermedad del huésped frente a un injerto, se suprimen con una dieta sin nucleótidos. Añadir ARN a la dieta, previene la inmunosupresión. No proporcionar nucleótidos suprime de manera selectiva las células T-ayudadoras y la producción de IL-2^{5, 24}.

Los monómeros componentes de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) son necesarios para mantener una función inmunológica normal. La hipersensibilidad cutánea retardada, la proliferación linfocítica estimulada por mitógenos, el rechazo de injertos y la enfermedad del huésped frente a un injerto, se suprimen con una dieta sin nucleótidos. Añadir ARN a la dieta previene inmunosupresión. Su aporte en la dieta restaura la energía cutánea, revierte la inmunosupresión secundaria a la transfusión, disminuye también la formación de abscesos por gram negativos en periodontitis y mejora la actividad de los macrófagos mediada por linfocitos T.

Se piensa que durante situaciones de estrés, como el trauma o sepsis, el déficit de nucleótidos puede ser responsable de las alteraciones inmunológicas de los pacientes. Esto es debido a que algunas células de replicación rápida como linfocitos T y enterocitos, varían en su capacidad para sintetizar nucleótidos y dependen de los aportes precedentes de la dieta para ser capaces de mantener la síntesis proteica y su rápida proliferación⁴.

Su adición en la dieta tiene efectos en los mecanismos que conducen a las células TH0 a diferenciarse a Th1 (inmunidad mediada por células) o Th2 (inmunidad humoral), restaura la energía cutánea, revierte la

inmunosupresión secundaria a la transfusión, disminuye también la formación de abscesos por gramnegativos en peritonitis provocadas y mejora la actividad de macrófagos mediada por linfocitos T ¹³.

13.2 Proteínas

El aumento de la ingesta de proteínas dietéticas origina mayores niveles de proteínas totales séricas de transferrina, de complementos C3 de inmunoglobulina G y de índice de opsonización. Además la supervivencia aumenta en los pacientes que reciben elevadas cantidades de proteínas.

La administración de aminoácidos de alta calidad, es parte fundamental en el manejo nutricional de estos pacientes. La administración de 1,2 a 1,5 gr/kg de proteínas al día se asocia con una mejora del balance nitrogenado y que dosis superiores no muestran mayor beneficio ²⁴. Favorece la formación de tejido tisular, evitar la dehiscencia de suturas y mejorar el proceso de cicatrización, evitar la formación de escaras ⁴.

El contenido de proteínas en la dieta, su liberación como proteína intacta en contraposición a la liberación como aminoácidos y la concentración de los aminoácidos individualmente en la dieta, ha demostrado que tiene influencia en la respuesta inmunológica del huésped.

El aumento de la ingesta de proteínas dietéticas del 15% a 23% originó mayores niveles de proteínas totales séricas de transferrina de complemento C3, de inmunoglobulina G y de índice de opsonización. De manera más espectacular la supervivencia aumentó de un 56% en el grupo control a un 100% en el grupo que recibió elevadas cantidades de proteínas, incluso a pesar de que los pacientes de este último grupo recibieron menos de sus necesidades energéticas calculadas que las que recibió el grupo control ⁵.

14. Vitaminas y elementos traza (micronutrientes)

Los micronutrientes son nutrientes requeridos por el organismo en muy pequeñas cantidades, pero que no por eso dejan, de ser esenciales y de vital importancia para el buen funcionamiento del mismo. Según su naturaleza química se clasifican en minerales (sustancias orgánicas) y vitaminas (sustancias orgánicas) y éstas últimas a su vez se clasifican en base a su solubilidad en hidrosolubles y liposolubles ¹⁸.

Las vitaminas son compuestos orgánicos, que aunque en cantidades muy pequeñas, son esenciales para el desarrollo de la vida. Su carencia o ausencia provoca trastornos de salud, e incluso, la muerte. No se sintetizan, lo que significa que no se obtienen a través de los alimentos. Por otra parte, los minerales se encuentran en forma de compuestos inorgánicos o casi siempre asociados a compuestos químicos, al igual que las vitaminas se consideran oligoelementos, actúan como cofactores en el metabolismo corporal y están implicados en todas las reacciones bioquímicas; son componentes de líquidos intra y extracelulares, y regulan los procesos químicos.

El hierro, zinc, selenio, yodo, cobre, manganeso, flúor, azufre, cloro, molibdeno, bromo, etcétera, que aunque son esenciales, nuestras necesidades diarias son infinitesimales, de menos de 20 mg/día. Hay otra serie de minerales que constituyen electrolitos en la sangre como el sodio, potasio, magnesio, calcio y fósforo, las necesidades de estos minerales son mayores a 20 mg/día ².

Participan en muchas rutas metabólicas por lo que de no haber un aporte adecuado a través de la dieta se van a ver afectadas diversas funciones biológicas. Si bien la deficiencia severa de muchos de estos elementos se ha visto claramente asociada con una manifestación clínica específica (escorbuto con vitamina C, anemia con deficiencia de hierro, xeroftalmia con

deficiencia de VA, raquitismo vitamina D, entre otros) y por consiguiente de claro tratamiento, la deficiencia leve o moderada puede alterar funciones de manera inespecífica y ser más difícil de diagnosticar.

Las vitaminas tienen un efecto inmunomodulador, en especial a través de su papel antioxidante, o bien como moduladoras de la proliferación y diferenciación de los leucocitos, o ambas. Al disminuir el efecto oxidativo deletéreo se producirá una disminución de la posibilidad de desarrollar un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) ¹⁸.

Los antioxidantes son una serie de sustancias que intervienen en varios procesos metabólicos, fundamentalmente bloqueando el efecto dañino de los radicales libres que se generan en determinadas situaciones como las sobrecargas físicas, los tumores malignos, las dietas incorrectas, entre otras.

Una dieta adecuada proporciona los suficientes antioxidantes. Se clasifican en enzimáticos y no enzimáticos. Entre estos últimos destacan la vitamina E, la vitamina C y el Beta-caroteno se perfilan como promisorios antioxidantes protectores. Otros productos que se pueden ingerir y que tienen propiedades antioxidantes son el Selenio, la coenzima Q 10, el Zinc y L-glutación ².

La vitamina D (colecalfiferol) tiene receptores en muchas células inmunológicas. Su deficiencia se asocia a una depresión de la función macrofágica y a una hipersensibilidad tardía alterada ¹⁶.

La vitamina E (alfa-tocoferol) en cantidades deficientes ha sido asociada a una disminución de la relación de linfocitos CD4/CD8, escasa producción de anticuerpos y sobreproducción de radicales libres de oxígeno.

De los llamados micronutrientes, o elementos traza, el selenio es uno de los más importante y cuyo déficit se asocia a múltiples alteraciones inmunológicas e inflamatorias. Balancea el sistema redox celular y suprime la inflamación al participar en diversos procesos oxidantes, además de

participar directamente en la regulación de otros receptores no menos importantes, como el receptor de glucocorticoides, la proteína activadora-1 y del efector central de la respuesta inflamatoria, el factor nuclear K-beta (NF K-beta). Esto le permite regular la síntesis y liberación de citosinas proinflamatorias y mejora la proliferación y diferenciación de las células T.

Finalmente el hierro, cuando se encuentra en concentraciones deficientes se ha asociado a un deterioro de la inmunidad mediada celularmente en particular de la función de neutrófilos y células naturalmente asesinas.

La vitamina B12 inhibe la óxido nítrico-sintasa y por tanto la producción de ON, además de restaurar la bacteriostasis y fagocitosis ⁶.

La farmaconutrición con altas dosis de selenio (de 500 a 1600 mg/día) previa una carga inicial parece ser segura y eficaz, mejora el curso clínico, disminuye las complicaciones infecciosas y la mortalidad.

La vitamina A aumenta la síntesis de inmunoglobulinas y reduce la respuesta inflamatoria en estos pacientes. La vitamina A es inmunomodulador importante, la cual debe ser tomada en cuenta en el tratamiento clínico de los pacientes que por alguna razón se encuentre inmunosuprimidos ⁶.

Aun no se conoce con certeza la cantidad de vitaminas y elementos traza que se requieren como suplemento ante diferentes agresiones. Se ha encontrado beneficio en pacientes críticamente enfermos con administración de elementos como vitaminas A, C, E, hierro, zinc, y selenio con dosis que varían de cinco hasta veinticinco veces los requerimientos diarios, evidenciando elevación de los niveles séricos de dichos elementos.

Consumos de más de un gramo de vitamina C, al día puede producir diarreas y cálculos. Un consumo excesivo de vitamina E aumenta el riesgo de hemorragias al actuar esta como una anticoagulante. El Selenio es requerido para la activación de la enzima glutatión peroxidasa ².

15. Prebióticos y probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que tras su ingesta ejercen beneficios sobre la salud que no tienen que ver con un efecto nutritivo ^{10, 13}.

Los probióticos (ingredientes alimenticios con microorganismos vivos benéficos para la salud) también son inmunonutrientes (como fueron definidos por Calder) y aún no son bien reconocidos por sus propiedades inmunoestimuladoras en la enfermedad crítica ²⁵.

En el año 2002, la Food and Agricultural Organization (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) definen a los probióticos como productos que contienen microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, ejercen un efecto benéfico en la salud humana o animal, puede ser definido como una formulación dietoterápica que contiene un número adecuado de micro organismos vivos, los cuales poseen la capacidad de modificar la microbiota ejerciendo un efecto positivo y benéfico para la salud.

Las bacterias con actividad probiótica son en general lactobacilos y bifidobacterias, ciertas clases de *Sacaromices boulardii*. La eficacia terapéutica de los probióticos se debe a su capacidad de fijarse a los enterocitos, lo que les permite competir con otros patógenos y desplazarlos. Los probióticos se fijan a receptores de la membrana que activan señales para la síntesis de citosinas. Alteran la flora intestinal produciendo ácido láctico, bacteriocinas y péptidos antimicrobianos, activos frente a patógenos como el *E. coli*, *Streptococcus*, *Clostridium*, bacteroides y *salmonella*. Hay razones fundadas para pensar que con probióticos se podrá llevar a cabo una política de interferencia para tratar las infecciones de patógenos antibiótico resistentes, en situaciones de inmunosupresión o en los pacientes críticos ⁵.

Debido al hecho de que pueden competir con otras bacterias patógenas, han sido objeto de investigación en la prevención de las enfermedades bucodentales, puerta de entrada del sistema digestivo, como la caries dental, enfermedad periodontal, periimplantitis, y mal aliento ²⁶.

Las cepas de bacterias de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium* mejoran la función de la barrera intestinal, también se ha observado el efecto beneficioso de *Bifidobacterium lactis* 12, y de *Lactobacillus GG* para conseguir el equilibrio de la flora intestinal o en la enfermedad de Crohn. ⁷

Los estudios en la utilización de probióticos en cavidad bucal, para el control y/o prevención de enfermedades infecciosas bucales en humanos, requieren bacterias con gran potencial de competir por el sitio, inhibiendo el crecimiento de los microorganismos patógenos y permaneciendo en el sitio de la cavidad bucal, además de tener influencia positiva en la respuesta del sistema inmunológico.

Los probióticos ejercen un efecto modulador beneficioso sobre la respuesta inmune en procesos alérgicos que implican a las vías respiratorias, así como la modulación de la microbiota intestinal ¹.

16. Hormona del crecimiento

La hormona del crecimiento factor de crecimiento de tipo insulina (IGF-1) puede explicar en parte la pérdida muscular y el balance de nitrógeno negativo en enfermedad crítica. La hormona del crecimiento tiene ambos efectos directos de regulación de combustible (lipólisis y antagonismo de insulina) y acciones promotoras de crecimiento indirecto (anabolismo) que influencia la captación de aminoácidos y las síntesis proteica ¹⁹.

Los pacientes enfermos críticos son relativamente resistentes a la hormona del crecimiento, y las concentraciones circulantes de IGF-1 son reducidas a pesar del incremento de la secreción basal de hormona del crecimiento, promueve el balance de nitrógeno positivo incluso en presencia de nutrición hipocalórica.

En un estudio de inyecciones diarias de hormona del crecimiento (GH) después de colecistectomía electiva, menores complicaciones fueron reportadas en el grupo de GH en comparación al grupo tratado con placebos.

La IGF-1 también ha sido administrada a pacientes después de operación y a apacientes enfermos críticos sin presentar efectos adversos ¹⁹.

Los componentes de la dieta con potencial inmunomodulador incluyen vitaminas, minerales, polifenoles, ácidos grasos poliinsaturados, y componentes de la dieta con la habilidad de modular la microbiota intestinal (fibra, prebióticos y probióticos), tablas 2 y 3 ¹.

Tabla 2. Modo de acción de inmunonutrientes ⁸.

Inmunonutriente	Modo de acción
Ácidos grasos Omega 3 principalmente EPA y DHA	Anti-inflamatorio por supresión de la producción de citosinas inflamatorias. Reversa de la inmunosupresión. Reversa la inmunosupresión.
Aminoácidos sulfurados, sus precursores y otros compuestos tior (metionina, cisteína, -N acetilcisteína, ácido lipoico)	Aumenta las defensas antioxidantes por la síntesis de glutatión o “protección” del glutatión disponible mediante la provisión de otros grupos sulfhídricos que interactúan con las moléculas oxidantes.
Glutamina	Nutrientes para las células inmunes, mejora la función de barrera intestinal, precursor no sulfurado de la síntesis de glutatión.
Arginina	Precursor del óxido nítrico, aumenta el número y mejora la función de los linfocitos T, precursor de la prolina, estimula la producción de hormona del crecimiento.
Nucleótidos	Precusores del RNA y DNA, mejora la función de los linfocitos.

Tabla 3. Efectos de los inmunonutrientes ¹³.

Inmunonutriente	Modo de acción
Arginina	Antihipertensivo, mejora la cicatrización y espermatogénesis, incrementa la perfusión miocárdica, el flujo cerebral, las capacidades cognoscitivas y la perfusión a áreas isquémicas.
Glutamina	Mejora la resistencia a la infección, reduce los días de estancia hospitalaria, mejora la sobrevivencia a los 6 meses en los pacientes de terapia intensiva.
Ácidos grasos y omega-3	Reduce los índices de infarto miocárdico y la arterosclerosis, mejora la nefropatía por IgA, el lupus eritematosos sistémico, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal y la diabetes.
Ácidos grasos y omega-6	Reducen la respuesta inmune con incremento en los procesos infecciosos, aceleran la enfermedad cardiovascular.
Nucleótidos	Promueven la síntesis de RNA y DNA para los compuestos transportadores de energía, estimulan crecimiento de la flora bacteriana normal.

17. Indicaciones y contraindicaciones

El empleo de inmunonutrientes combinados como la glutamina, arginina, nucleótidos y ácidos grasos omega -3, benefician grupos específicos de pacientes. Por lo tanto, no funciona en todos los pacientes debido a múltiples factores que juegan un rol importante en la respuesta inmune, como son el método de alimentación, las cantidades, las cantidades administradas y el tiempo de nutrición. Recientemente también se ha propuesto la posibilidad de factores genéticos que influyen la eficacia de la inmunonutrición ⁸.

Un factor importante en cuanto a la administración de la inmunonutrición es el estado antioxidante y el antecedente genético del paciente. Datos preliminares sugieren que no todos los genotipos son igualmente sensibles a los efectos de la inmunonutrición. En humanos, un estudio ha sugerido que el estado nutricional perioperatorio es más importante para la cicatrización de las heridas que el estado nutricional total ²⁷.

PACIENTES DESNUTRIDOS

En los sujetos desnutridos a inmunonutrición preoperatoria presenta una gran ventaja a diferencia de su administración postoperatoria; reduce las complicaciones infecciosas y de estadía hospitalaria.

PACIENTES CRÍTICOS

La administración perioperatoria de inmunonutrientes contrarresta las alteraciones de la respuesta inflamatoria, inmune y función de barrera intestinal de forma efectiva y temprana ²⁷.

La severidad de la enfermedad también incide sobre la eficacia de la inmunonutrición, parece que en los pacientes leve o severamente enfermos la respuesta es menos eficaz y pareciera ser más benéfica en aquellos moderadamente enfermos ⁸.

Las vitaminas y los oligoelementos deben formar parte de la nutrición del paciente crítico, aunque se desconocen los requerimientos precisos. El selenio se asocia con una tendencia a menor mortalidad e infecciones por lo que hay que considerar la suplementación con dosis elevadas de selenio en el paciente crítico ²⁶. Sin embargo en estos pacientes está contraindicada la dieta suplementada con arginina y otros nutrientes seleccionados ²².

PACIENTES QUIRÚRGICOS

Las dietas enriquecidas en farmaconutrientes se recomienda iniciarlas antes de la intervención quirúrgica independientemente del estado nutricional y parecen ser más eficaces cuando se administran vía enteral ²⁶. Se recomienda la administración de la inmunonutrición preoperatoria durante 5-7 días a todo enfermo intervenido de cáncer digestivo inclusive en pacientes no desnutridos ²⁷.

PACIENTES SÉPTICOS

Para los pacientes con sepsis grave, en quienes el sistema inmune y la cascada inflamatoria están en un estado de anarquía, la mejoría inmune podría ser inapropiada, es más, es posible que se dé una respuesta depresora, y que los efectos sean más bien supresores más que estimulantes al sistema inmune ¹³.

Se ha reportado que la inmunonutrición no tiene beneficio e incluso hay desventaja en pacientes con sepsis severa, falla multiorgánica y choque. En estas condiciones severas, se cree que la inflamación sistémica podría ser indeseable e intensificarse por la administración de arginina y ácidos grasos no saturados, afectando directamente la defensa celular y respuesta inflamatoria. Por lo tanto, se recomienda tener precauciones al administrar sustratos inmunopotenciadores a los pacientes que sufren de una gran respuesta inflamatoria sistémica, porque la podría agravar ²⁷.

RECOMENDACIONES

La vía de nutrición se elige con base en la integridad del tracto y de ser posible se dará nutrición enteral con el fin de conservar la barrera mucosa y la función inmunológica del intestino ²⁰.

La inmunonutrición es más eficaz cuando se administra enteral que parenteralmente; los efectos son más fácilmente demostrables en pacientes malnutridos la arginina y los lípidos IV, pueden tener efectos benéficos y detéreas. Dependiendo del tipo de paciente, la corrección del estrés oxidativo e inflamatorio por la administración de antioxidantes y AGomega-3 respectivamente, mejora el pronóstico en un gran número de pacientes, y se requieren estudios adicionales ⁸.

La inmunonutrición es considerada una ventaja para modular no sólo la respuesta inmune e inflamatoria, sino también los mecanismos de defensa del huésped en todos sus aspectos; mejorar el pronóstico y reducir las complicaciones en pacientes críticos sujetos a agresión traumática, quirúrgica o sepsis. Es aconsejable el inicio temprano de la inmunonutrición para obtener un óptimo efecto benéfico, preferentemente por vía enteral²¹. Se recomienda el inicio al menos de 5 días y máximo 10 días de duración y el volumen debe ser continuamente aumentado a 1200 o 1500ml/día hasta lograr el 50 o 60% de las necesidades nutricionales totales ⁸.

Recomendaciones finales para la inmunonutrición:

- La arginina debe usarse en una cantidad mínima de 12 g/L.
- La glutamina debe usarse en dosis altas.
- La duración de su administración debe ser al menos de tres días, preferiblemente entre 5 y 10 días.

- La alimentación con sonda nasogástrica debe usarse de forma no agresiva, con administración de la dieta cada 4 a 6 h, aceptándose residuos gástricos de alrededor de 200 ml pero no más ¹³.

Previa valoración nutricional del paciente y establecer oportunamente la intervención nutricional con el fin de disminuir complicaciones sobre todo de tipo infeccioso. Los aportes nutricionales adecuados están establecidos pero deberán individualizarse ²⁰.

18. Conclusiones

La inmunonutrición debe ser una herramienta más para el clínico, donde se busque un tratamiento integral, con el objetivo que el sistema inmunológico se encuentre en el mejor estado posible para enfrentar el estrés metabólico condicionado por una situación específica, empleándola como coadyuvante preventivo y al mismo tiempo como parte de la terapéutica del paciente.

Si bien son conocidos los efectos benéficos y el riesgo mínimo de la inmunonutrición, así como los mínimos efectos mortales de ésta, es poco utilizada en la práctica clínica diaria.

Es indispensable actuar de una forma interdisciplinaria y utilizar la inmunonutrición para obtener mejores resultados en la práctica clínica en beneficio del paciente.

Una buena alimentación o la nutrición complementada con inmunonutrientes lleva a los pacientes a un estado de inmunomodulación que le permite hacer frente a su condición sistémica y mejorar su estado de salud.

19. Fuentes de información

1. Pérez-Cano F., Yaqoob P., Martín R., Castell M., Juárez-Rubio C. Immunonutrition in Early Life: Diet and Immune Development. Clin. And Dev. Immun. 2012; 1-2
2. Castellanos E. La nutrición, su relación con la respuesta inmunitaria y el estrés oxidativo. Rev Hab. De Ciencias Med. 2008; 7 (4): 1-6
3. Madrazo M., Efectividad de la inmunonutrición oral preoperatoria en paciente oncológico programado para cirugía mayor del tracto gastrointestinal. Apunt. De Ciencia- Boletín científico 2008. Tesis Doctoral: 45-47
4. Sastre N. Utilización de soporte nutricional inmunomodulador en Hospitales de Buenos Aires. Trabajo Final integrador 2010: 3-30
5. Culebras J.M., Paz R., Jorquera F., García A. Nutrición en el paciente quirúrgico: inmunonutrición. Nutr. Hosp. 2001; 16(3): 67-77
6. Crabtree Ú. Inmunonutrición. Rev. Gastrohup 2010; 12 (3): 113-125
7. Díaz L., Gómez S., Nova E., Romeo J., Marcos A. Inmunonutrición: una potente herramienta para evaluar situaciones nutricionales y beneficios de nutrientes, compuestos bioactivos y alimentos. Manual práctico de nutrición y salud. Conceptos generales: 119-130
8. Laignelet H. Inmunonutrición. Rev. Gastrohup 2006; 8 (1): 44-51
9. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S.; Baker D.L, Baker A. Inmunología celular y molecular. 7 a. ed. España: Editorial Elsevier, 2012,
10. Pablo A., Puertollano M., Álvarez G. Olive and immune system functions: potential involvement in immunonutrition. Gras. y ac. 2004; 55 (1): 42-51

- 11.** Calder P.H. Immunonutrition. May have beneficial effects in surgical patients. *BMJ* 2003; 327: 117-118
- 12.** González M., López S., Athié C., Valdovinos C. Influencia de la inmunonutrición sobre el estado general, nutricional y estancia hospitalaria en pacientes postoperados de sepsis abdominal. *Cirujano General* 2011; 33 (4): 236-242
- 13.** Duarte J., Díaz S., Vargas R., Rubio J., Fernández L., Lee V. Inmunonutrición: logros y promesas. *Rev. De la Asoc. Mex. de Med. Crit. y Ter. Int.* 2005; 19 (5-6): 189-193
- 14.** Florea D.I., Molina J., Millán E., Sáez L., Pérez A., Planells P., Salmerón J.I., Planells E. Nosotros y el cinc. *Nutr. Hosp.* 2012; 27 (3): 691-700
- 15.** Ocón M.J., Altemir J., Mañas A.B., Sallán L., Aguillo E. Comparación de dos herramientas de cribado nutricional para predecir la aparición de complicaciones en pacientes hospitalizados. *Nutr. Hosp.* 2012; 27 (3): 701-706
- 16.** Apaza J., Calderón D. Inmunomodulación e inmunonutrición. *Ginecología y Obstetricia* 2002; 48 (1): 46-50
- 17.** Casas P., Gómez C., Benítez S., Mateo R., Armero M., Castillo R., Culebras J. M. Immunoenhanced enteral nutrition formulas in head and neck cancer surgery: a prospective, randomized clinical trial. *Nutr. Hosp.* 2008; 23(2): 1-6
- 18.** Páez M., Marcos A., Solano L. La inmunonutrición. *Rev. De la Fac. De Ciencias de la Salud* 2012; 16 (2): 5-8
- 19.** O'Leary M.J., Coakley J.H. Nutrition and immunonutrition. *Br. J. Anaesth* 1996; 77: 118-127

- 20.** Casanova L.F. Beneficios del soporte nutricional en el paciente quirúrgico. Rev. Fac de Salud 2010; 2(2) 61-68
- 21.** Pérez A. J., Abités J., Pérez R. Perspectivas en el diseño y desarrollo de productos para nutrición enteral. Nutr. Hosp. 2006; 21(2): 100-110.
- 22.** Athié A.J. indicaciones para administrar inmunonutrición. Cir. GEN. 2012; 34 (1): 56-57
- 23.** Abdel-Lah A., Sánchez J., Abdel-Lah O., Parreño F., Iglesias M., Revilla J., Piña J., Gómez A. Parámetros nutricionales e inmunológicos en cirugía mayor con inmunonutrición perioperatoria. Nutr. Hosp. 2004; 19 (1): 53
- 24.** Úscategui H., Inmunonutrición: Enfoque en el paciente quirúrgico. Rev Chilena de Cirugía 2010; 62 (1): 87-92
- 25.** Knight D.J.W., Immunonutrition. Increased mortality is associated with immunonutrition in sepsis. BMJ 2003; 327: 682-683
- 26.** Zalba J.I., Flichy A.P. Empleo de probióticos en odontología. Nutr. Hosp. 2013; 28: 49-50
- 27.** Ortega P., Eouzan D., Verret S. Inmunonutrición perioperatoria. Cir. Esp. 2014; 92 (10): 699-702