

Inmunonutrición molecular: enfermedades adquiridas del sistema inmunitario

Gabriela Vázquez Armenta

María Fernanda Gómez Garnica

Ruth Higuera Díaz

Brenda Lorena Rubio Anguiano

Generalidades del sistema inmunitario

El sistema inmunitario es el encargado de la defensa del cuerpo contra microorganismos o cualquier sustancia que pueda activar una respuesta inmunitaria, la cual se define como una reacción a los componentes microbianos y a algunas macromoléculas como las proteínas, polisacáridos y productos químicos que se pueden detectar como extraños; también el propio sistema inmunitario puede reconocer como extraños a componentes del cuerpo y causar enfermedades autoinmunes.

Las células y los mediadores encargados de producir esta respuesta inmunitaria se pueden dividir por el tipo de inmunidad, la cual puede ser innata o adaptativa, y esta última se divide a su vez en humoral y celular. Cada tipo se activará por diferente mecanismo, y tendrá diferentes células activadas y diferentes estímulos que las activan.

La inmunidad innata se caracteriza por ser más rápida que la adaptativa, es inespecífica, es la primera línea de defensa y tiene una falta de memoria inmunológica. Los principales componentes son: barreras físicas y químicas, células fagocíticas, células dendríticas y linfocitos *natural killer* (NK), además de células sanguíneas, que incluyen los componentes del sistema del complemento y mediadores inflamatorios; por último, están las citocinas, que son proteínas que coordinan las actividades de las células inmunitarias y median respuestas autocrinas, paracrinas y endocrinas.

La principal diferencia entre la inmunidad innata y la adaptativa es que esta última tiene alta especificidad para distintos tipos de células, mismas que tienen la capacidad de crear memoria para diversos antígenos. Al reconocer un antígeno que ya estaba en la “base de datos” de las células, la respuesta contra éste será más intensa. En cuanto a la inmunidad innata, sí puede diferenciar entre los tipos de

microbios y moléculas. Los principales componentes son los linfocitos y sus secreciones (p. ej., anticuerpos). Las sustancias que serán reconocidas por los componentes de la inmunidad adaptativa se llaman antígenos.

Como se mencionó, existen dos tipos de inmunidad adaptativa: la humoral y la celular. La inmunidad humoral está compuesta por secreciones de la mucosa, moléculas de la sangre, anticuerpos y linfocitos B. Los linfocitos B secretan anticuerpos que neutralizan los microbios y los convierte en blancos (dianas) para su eliminación por medio de mecanismos efectoros. La inmunidad humoral es el principal mecanismo de defensa contra microorganismos extracelulares.

La inmunidad humoral es el puente entre la inmunidad innata y la adaptativa, ya que los anticuerpos pueden activar mecanismos de la inmunidad innata para eliminar las toxinas o los microbios que reconocen. Estos mecanismos efectoros pueden actuar por medio de la activación de las células fagocíticas o el sistema del complemento.

La inmunidad celular es mediada por los linfocitos T; es la principal defensa contra microorganismos intracelulares, como los virus y algunas bacterias, como *Chlamydia*, ya que al infectar el interior de las células se harán invisibles para los anticuerpos. Los linfocitos T promoverán la destrucción del microorganismo o la eliminación de la célula huésped. Existen dos tipos de linfocitos T, los linfocitos T auxiliares (*helper*) (CD4⁺) son los encargados de estimular la activación de los fagocitos, la secreción de citocinas y la proliferación y diferenciación de linfocitos T y B; por otro lado, la función de los linfocitos T citotóxicos (CD8⁺) es la lisis de la célula infectada y por diferente estimulación estos linfocitos desarrollan memoria de reconocimiento para diferentes antígenos.

Los linfocitos T CD4⁺ se diferencian por la estimulación de diferentes citocinas; según su función se pueden

subdividir en: T_{H1} , T_{H2} , T_{H17} . Los linfocitos T_{H1} se dedican en forma específica a cambiar el tipo de inmunoglobulina que secretan los linfocitos B, de modo que se puede apreciar la codependencia que existe entre la inmunidad humoral y la celular; asimismo, activan células fagocíticas. Los linfocitos T_{H2} se diferencian para la defensa del cuerpo contra helmintos, y los linfocitos T_{H17} para la defensa contra hongos y bacterias.

A pesar de clasificar la inmunidad en diferentes grupos, es importante entender que los mecanismos se interrelacionan y cooperan entre sí. La inmunidad innata es así la primera respuesta contra la infección; sin embargo, muchos agentes patógenos son resistentes a estas barreras y para poder eliminarlos se necesita la intervención de la inmunidad adaptativa. Otra relación es que la inmunidad innata estimula la respuesta adaptativa e influye en el tipo de respuesta, ya sea humoral o celular. Por otro lado, la respuesta inmunitaria adaptativa mejora la eficacia de los mecanismos de la inmunidad innata para eliminar a los agentes patógenos.

Inmunología y nutrición

Desde hace siglos se ha reconocido el vínculo entre la dieta y la inmunidad; la adecuada estimulación, proliferación y diferenciación de los mecanismos del sistema inmunitario guardan una estrecha relación con el estado de nutrición de las personas. A lo largo de las últimas décadas diversos estudios han confirmado que las deficiencias nutricionales alteran la respuesta inmunitaria y conllevan a infecciones severas y frecuentes que resultan en un aumento en la mortalidad, especialmente en niños. La deficiencia de nutrientes afecta la respuesta inmunitaria, ya que reduce la cantidad y calidad de la respuesta de los linfocitos T, linfocitos B y los mecanismos efectores de eliminación de los agentes patógenos, como los fagocitos y el sistema del complemento.

La desnutrición puede deberse a una ingesta insuficiente de macronutrientes, por deficiencias en micronutrientes específicos, vitaminas y minerales, o ambas. La relación que existe entre la respuesta inmunitaria y el estado de nutrición se aprecia con claridad en estados de malnutrición, como marasmo y kwashiorkor. En especial, en la malnutrición proteica predominan las anomalías de la respuesta de la inmunidad innata, principalmente la reducción en la producción de citocinas, fagocitosis, discontinuidad en la integridad de barreras (p. ej., moco) y reducción de componentes del sistema del complemento como C3 y C5.

Las alteraciones en la inmunidad adaptativa son ocasionadas generalmente por el limitado reconocimiento de antígenos ya conocidos, disminución de linfocitos T CD4+ y CD8+, y alteración en la función de los linfocitos secretadores de IgG e IgA. También se han reportado alteraciones similares en deficiencias moderadas de nutrientes individuales como minerales y vitaminas, en particular Zn, Fe,

Se, vitaminas A, B₆, C y E. Por ejemplo, la deficiencia de Zn se ha asociado a un profundo deterioro de la inmunidad mediada por células, tales como la respuesta de estimulación linfocitaria, disminución de células CD4+ y CD8, así como disminución de la quimiotaxis de los fagocitos. Además, el nivel de la timulina (hormona dependiente de cinc) se encuentra marcadamente disminuida.

El uso de suplementos solos o combinados estimula la respuesta inmunitaria y puede resultar en un menor número de infecciones, sobre todo en los infantes que presentan bajo peso al nacer, pacientes de edad avanzada y aquellos con desnutrición en estado crítico. Los infantes con bajo peso al nacer tienen una alteración prolongada de la inmunidad celular, la cual se puede restaurar parcialmente con la ingesta de cantidades adicionales de cinc dietético. Por otra parte, en las personas mayores, la inmunidad puede mejorarse mediante la administración de cantidades moderadas de una combinación de micronutrientes.

Nutrición y riesgo de infección

La desnutrición y las infecciones son dos de los principales obstáculos para la salud, el desarrollo y la supervivencia a nivel mundial, dado que ambos se agravan a sí mismos. Sin embargo, la nutrición no influye en todas las infecciones por igual. Para algunos estados infecciosos (p. ej., neumonía, diarrea viral y bacteriana, sarampión y tuberculosis) existe una correlación directa entre la deficiencia nutricional y los resultados clínicos. Para otras infecciones, como la encefalitis viral y el tétanos, el efecto en el estado de nutrición es mínimo. Por otro lado, el efecto ejercido es moderado ante la presencia del virus de la influenza y el virus de la inmunodeficiencia humana.

Estado de nutrición y respuesta inmunitaria

La malnutrición es una de las causas más comunes de inmunodeficiencia a nivel mundial. Las causas de malnutrición incluyen las deficiencias de elementos traza, vitaminas, ácidos grasos esenciales, así como dietas hipoproteicas, mismas que alteran los mecanismos inmunitarios. Paradójicamente, existe una ingesta mayor a la recomendación en algunos micronutrientes, como la vitamina E y el cinc lo que, a su vez, causa alteración en la respuesta inmunitaria.

Existen cuatro situaciones que pueden ocurrir con relación a la ingesta de un nutriente y la función inmunitaria:

- En la ingesta del nutriente es donde ocurre la máxima respuesta inmunitaria y la ingesta ligeramente superior a la recomendada no altera la función inmunitaria.
- La ingesta recomendada está por debajo de la ingesta en la que ocurre la respuesta inmunitaria máxima, y la ingesta

- ligeramente superior a la recomendada no altera la respuesta inmunitaria.
- c) En la ingesta recomendada del nutrimento ocurre la respuesta inmunitaria máxima, y la ingesta ligeramente superior a la recomendada altera la función inmunitaria.
 - d) La ingesta recomendada está por debajo de aquella en la que ocurre la respuesta inmunitaria máxima, y la ingesta ligeramente superior a la recomendada deteriora la función inmunitaria.

A lo largo del presente capítulo se expone la función de diferentes vitaminas y minerales para el mantenimiento de una respuesta inmunitaria eficaz y la relación con la defensa ante diversas infecciones, principalmente bacterianas. Así, la interacción entre distintos micronutrientes puede afectar de manera negativa su función en la homeostasis inmunitaria, como es el caso de la relación cinc y cobre. De igual manera, pueden existir relaciones entre clases similares de nutrimentos, como el caso de los ácidos grasos (omega-3 y omega-6). También hay interacciones que propician el estado de estrés oxidativo o, al contrario, que lo protegen contra éste.

Función de las vitaminas en los mecanismos inmunitarios

Muchos nutrimentos tienen efectos sobre el mantenimiento de la función del sistema inmunitario, como lo son las vitaminas liposolubles (A, E y D), las vitaminas hidrosolubles (C, B₆, folato, B₁₂), minerales (cinc, selenio, hierro) y ácidos grasos.

Vitamina D

La principal función que se atribuía a esta vitamina era sobre el metabolismo del calcio, ya que promueve su absorción en el intestino, su reabsorción en el hueso y la diferenciación de osteoclastos. Sin embargo, en los últimos años esta visión ha cambiado porque el receptor de la vitamina D (VDR) y la enzima activadora de la vitamina D 1- α -hidroxilasa (CYP27B1) se expresan en diferentes tipos de células que no están involucradas en el metabolismo del calcio, como en las del páncreas, la próstata y del sistema inmunitario.

Las fuentes donde puede encontrarse vitamina D son principalmente la dieta, la producción endógena y los suplementos. Entre 6 y 47% de la vitamina D proviene de la dieta y de los suplementos; los alimentos no fortificados que son una buena fuente de vitamina D son algunos pescados como el salmón y las sardinas, así como el aceite de hígado de bacalao, y algunos tipos de hongos (en especial si fueron secados al sol) contienen grandes cantidades de colecalfiferol (vitamina D₃) o ergocalciferol (vitamina D₂).

La exposición de la piel a los rayos ultravioleta es la principal fuente de producción de la vitamina D. En la epidermis, la 7-dehidrocolesterol se convierte en previtamina D₃ por la

exposición a los rayos UV, y después se convierte en colecalfiferol (vitamina D₃), la cual es biológicamente inactiva; en el hígado se hidroxila y se convierte en 25-hidroxicolecalciferol (25(OH)D). En el riñón la 25(OH)D es convertida en calcitriol (1,25(OH)₂D) por la enzima CYP27B1; el calcitriol sí es biológicamente activo (**figura 41-1**). Pero como ya se explicó, la enzima CYP27B1 no sólo se encuentra en el riñón, así que también las células inmunitarias tienen la capacidad de convertir la 25(OH)D en calcitriol, aunque dicho proceso en estas células no se encuentra controlado como en el riñón, por ello se puede permitir la producción de altas concentraciones locales de calcitriol necesarias para la inmunomodulación.

La inmunomodulación que posee la vitamina D estimula la inmunidad innata y la adaptativa. El calcitriol incrementa los efectos antimicrobianos de macrófagos y monocitos, principalmente en cuanto a su capacidad fagocítica, y mejora la quimiotaxis.

Cuando el calcitriol se une a la membrana, el VDR se fosforila y recluta uno de los tres receptores 9-cis retinoide X (RXR). Este complejo une una secuencia específica de genes llamada elementos sensibles a la vitamina D (VDRE). El VDRE que se forma por la estimulación por medio de los receptores tipo toll, que activan de manera directa la

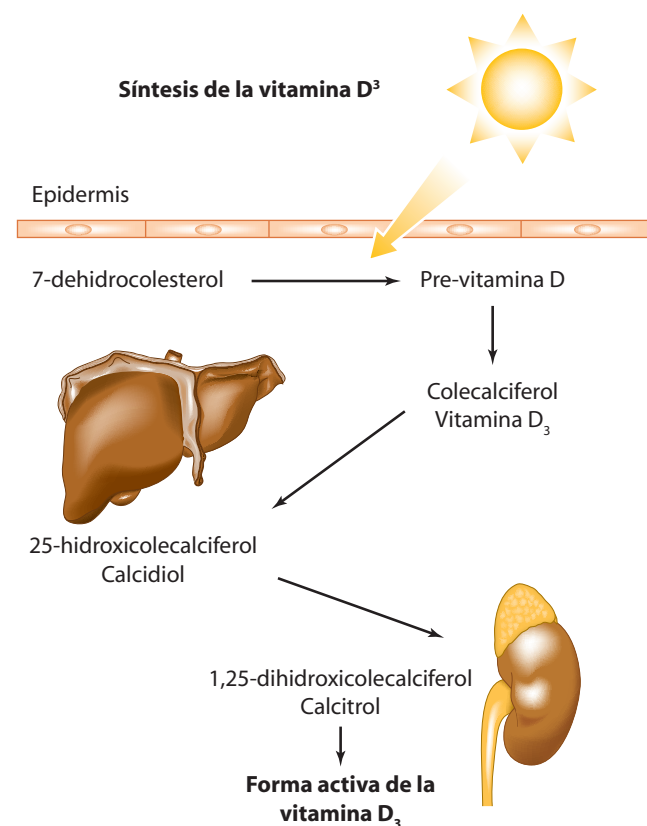


Figura 41-1. Esquema de la síntesis de la vitamina D. Modificada de: <http://3.bp.blogspot.com/-5nc9eQ3tLog>

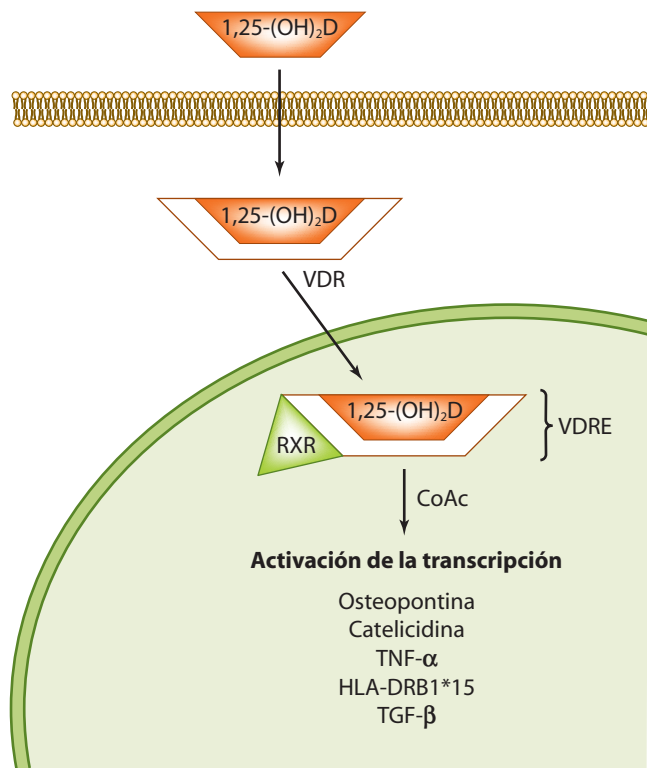


Figura 41-2. Esquema de la cascada de señalización de la 1,25-(OH)₂D. Tomada de: Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Féron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology*, 2009;34:265-277

transcripción de la defensina β 2 (DEFB) y la catelicidina (hCAP18), los cuales son péptidos antimicrobianos (**figura 41-2**).

La catelicidina causa desestabilización en las membranas de los microbios y puede actuar contra bacterias, virus y hongos. Además de las señales del receptor tipo toll, el INF- γ y la IL-4 tienen efectos para estimular la expresión de la enzima CYP27B1.

El 1,25D es un componente principal para la respuesta a infecciones bacterianas, ya que la respuesta primaria de los macrófagos a la infección es generalmente por medio de citocinas; la 1,25D estimula directamente la transcripción génica de IL-1 β , la cual es un componente esencial para la respuesta del macrófago que resulta en la secreción de DEFB4; este mecanismo está implicado principalmente en infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*. La **figura 41-3** muestra un esquema de la activación de los macrófagos por medio de 1,25D.

Además, la vitamina D tiene como función controlar la autorreactividad. Los mecanismos para controlar la respuesta inmunitaria actúan por medio de la alteración funcional y morfológica de las células dendríticas (DC), el calciferol las induce a un estado inmaduro de mayor tolerancia, el cual se caracteriza por tener menores cantidades de MHC II, incremento de IL-10, IL-4 y TGF- β (que tienen función antiinflamatoria), inhibición de citocinas para la diferenciación y proliferación de linfocitos T como la IL-12 e IL-17, y disminución de IL-6 (citocina proinflamatoria).

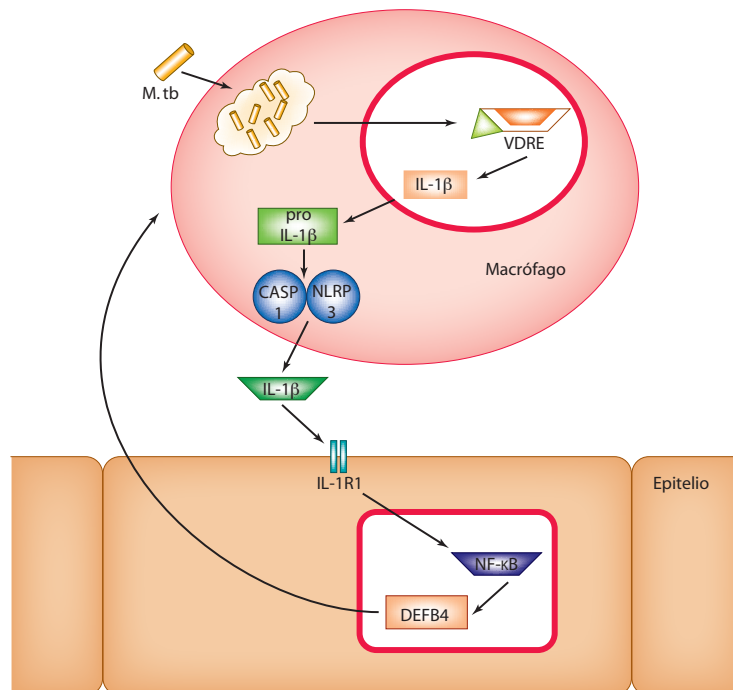


Figura 41-3. Esquema de la cascada de señalización derivada de 1,25D e IL-1 β en los macrófagos y las células epiteliales. Modificada de: Verway M, Bouttier M, Wang T-T, Carrier M, Calderon M, et al. Vitamin D induces interleukin-1 β expression: paracrine macrophage epithelial signaling controls *M. tuberculosis* infection. *PLoS Pathog*, 2013;9(6)

La función sobre la inmunidad adaptativa es por medio de la expresión nuclear de VDR tanto en los linfocitos T como en los linfocitos B; cuando se estimulan los linfocitos aumenta la expresión del VDR, lo que permite la regulación de genes de la vitamina D que influyen en la diferenciación y proliferación de estas células. En los linfocitos B, el calcitriol tiene efectos antiproliferativos como la inhibición de la diferenciación, el inicio de la apoptosis, la disminución de inmunoglobulinas e inhibición de la generación de células plasmáticas; este control es relevante para evitar enfermedades autoinmunitarias.

En los linfocitos T, el calcitriol suprime la proliferación de los linfocitos CD4⁺ y su diferenciación en T_{H1}, T_{H2}, T_{H17}. Además inhibe la producción de IL-2, INF- γ y TNF- α de los linfocitos T_{H1}. También inhibe la producción de IL-17 e IL-21; sin embargo, aumenta la expresión de genes para linfocitos T reguladores (linfocitos Treg). Por esto la vitamina D tienen como función inducir tolerancia.

La deficiencia o las bajas concentraciones de calcitriol están vinculadas con una mayor mortalidad por infecciones graves en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal; bajos niveles séricos de 25(OH)D se asocian con un aumento de infecciones del tracto respiratorio superior (influenza), EPOC y asma. En la **figura 41-4** se muestra un resumen de las funciones de la vitamina D sobre el sistema inmunitario.

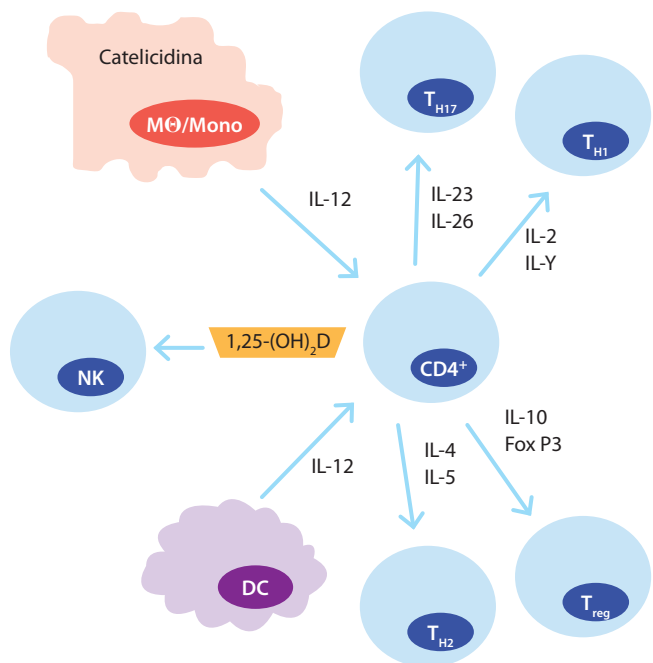


Figura 41-4. Esquema de las funciones de la vitamina D sobre la activación e inhibición de las células y citocinas que conforman el sistema inmunitario. Modificada de: Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Féron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology*, 2009;34:265-277

Vitamina A

La vitamina A y los β -carotenos confieren protección contra las infecciones. El metabolito activo de la vitamina A es el ácido retinoico (RA), el cual necesita la oxidación intracelular del retinol al ácido retinoico, el cual es un factor esencial en el desarrollo y la regulación del sistema inmunitario. La síntesis de RA es catalizada por tres isoformas de la deshidrogenasa retinal (Raldh1-3).

La vitamina A y el RA regulan señales derivadas del contacto célula-célula con antígenos-APC, como DC, macrófagos y linfocitos B. La vitamina A ayuda a crear el microambiente necesario para la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ en linfocitos T_{H2}, el aumento en la producción de IL-4 e IL-5 y la reducción de la respuesta de T_{H1}; la deficiencia de esta vitamina conduce a la diferenciación de linfocitos T_{H1}. La señalización de RA es necesaria para la activación de los linfocitos T y la regulación de sus funciones.

Además del ambiente propicio para la diferenciación hacia un tipo de linfocito T CD4⁺, se requieren factores de transcripción específicos para cada tipo de célula. El principal factor de transcripción de los T_{H1} es T-bet, sin embargo, también se requieren la expresión de los genes de IFN γ y el silenciamiento de los genes de IL-4. Para los T_{H2}, el principal factor de transcripción es GATA3 y la expresión de los genes de IL-4. En un estudio con ratones se demostró que la deficiencia de RA silencia la expresión de T-bet. En presencia de IL-4, el RA favorece la respuesta de los linfocitos T_{H2} al mejorar la expresión de GATA3; la deficiencia del RA disminuye la respuesta de las IgE.

El RA promueve la respuesta de los linfocitos T_{H2}, pero una deficiencia de este no compromete todas las respuestas de los linfocitos T contra los patógenos, pues se necesitan altos niveles de la señalización de RA para apoyar la respuesta de los T_{H2} que iniciaron los helmintos.

La cantidad adecuada de RA, más la presencia de TGF- β y pocas cantidades de IL-6 favorece la diferenciación de linfocitos Treg. También puede suprimir el desarrollo de linfocitos T_{H17} al incrementar la señalización de TGF- β y reducir la expresión del receptor de IL-6. La producción de Treg y la inhibición de T_{H17} ayuda a mantener la homeostasis inmunitaria.

La deficiencia de vitamina A se asocia al incremento del riesgo de morbilidad por una alteración en respuesta a las infecciones diarreicas, debido a que la vitamina A es necesaria para el mantenimiento de la integridad intestinal, la regulación de la expresión de los genes de mucina y la producción normal de IgA. La vitamina A en ratones mantiene la expresión de quimiocinas CCR9 y a4b7, las cuales se unen a MAdCAM-1 (molécula de adhesión celular adreína de la mucosa 1) y permite la apropiada migración de los linfocitos T, mientras que el RA aumenta la expresión de CCR9 e incrementa la actividad quimiotáctica en las células T.

Por otro lado, los linfocitos B también se ven afectados por el RA, principalmente en la transcripción de genes de las inmunoglobulinas, en la expresión de correceptores moleculares necesarios para la activación de linfocitos B y T, la expresión de enzimas y la formación de centros germinales donde se llevan a cabo los cambios de clase y la maduración de la afinidad de los anticuerpos.

En resumen, la deficiencia de vitamina A tiene diferentes efectos sobre la respuesta inmunitaria, por ejemplo, compromete la función de las APC y los neutrófilos, reduce el número de linfocitos T y NK, aumenta las células T_{H1} y T_{H17} , reduce las células T_{H2} y Treg, además de disminuir la inmunidad mediada por linfocitos B y anticuerpos.

Vitamina E

Es un antioxidante que elimina los radicales libres formados por las reacciones redox en el cuerpo; al ser una vitamina liposoluble tiene actividad antioxidante en las membranas de todas las células, además, es uno de los compuestos más efectivos para la ruptura de cadenas.

La vitamina E está formada por dos compuestos: el tocoferol (TP) y el tocotrienol (T3); cada uno está formado por cuatro isoformas: α , β , γ , σ . Su estructura química está conformada por un anillo aromático cromo y una cadena de isoprenoides, T3 tiene tres cadenas laterales insaturadas fitilo. Su actividad antioxidante se debe a su anillo cromo.

El α -TP es la forma de la vitamina E que predomina en la dieta. Se encuentra en la mayoría de las hojas y semillas, mientras que el T3 es menos abundante y se puede encontrar en el aceite de palma y en el salvado de arroz.

Se ha encontrado en estudios con ratones que el T3, en particular las isoformas γ y σ , tiene efectos en la estimulación de la proliferación de linfocitos, principalmente en los ratones viejos, por lo que se reafirma su función en contra del envejecimiento asociado al deterioro del sistema inmunitario. El α -TP también incrementa la proliferación de linfocitos T por medio de dos mecanismos, el primero es por estimulación directa a las células y el otro, por estimulación indirecta por medio de la supresión de prostaglandina E2 (PGE2) y el aumento de IL-2, que es un factor de crecimiento para los linfocitos T.

Las células inmunitarias se benefician de la vitamina E debido a que están formadas por grandes cantidades de **ácidos** grasos poliinsaturados y tienen un riesgo alto de daño por oxidación; la deficiencia de vitamina E promueve que los radicales libres dañen la membrana y esto condiciona la capacidad de las células a responder contra los patógenos. La deficiencia de esta vitamina debilita la respuesta de la inmunidad humoral y celular.

En estudios con ratones se muestra que los suplementos con vitamina E estimulan la respuesta inmunitaria con una considerable resistencia a la infección por influenza en

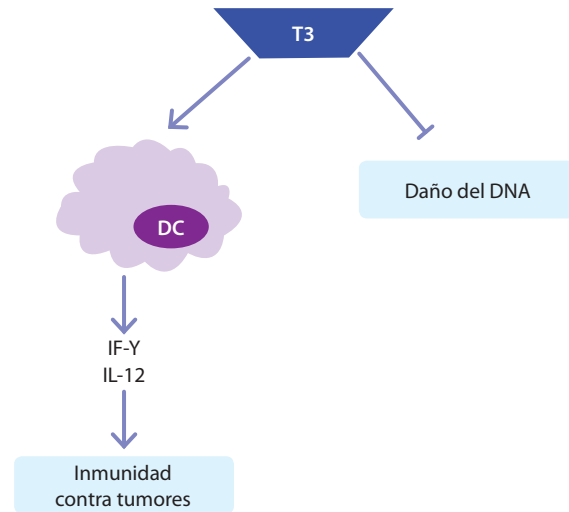


Figura 41-5. Esquema de la función de T3 en el sistema inmunitario. Modificada de: Ling MT, Luk SU, Al-Ejeh F, Khanna KK. Tocotrienol as a potential anticancer agent. *Carcinogenesis*, 2012;33(2):233–239

ratones viejos, y reducen así el riesgo de adquirir infecciones del tracto respiratorio superior en las poblaciones que viven en asilos. Además, tiene otros efectos inmunoestimuladores, ya que se ha asociado con un aumento en la producción de INF- γ e IL-12 por las DC y los esplenocitos (**figura 41-5**).

Vitamina C

Es un importante antioxidante cuyas fuentes exógenas son frutas y verduras frescas. Estudios recientes con ratones han mostrado que aparte de la función como antioxidante, tiene efectos sobre el sistema inmunitario, principalmente en la respuesta de los linfocitos T_{H1} y en la supresión de los linfocitos T_{H2} .

Por otro lado, la vitamina C tiene efectos importantes sobre la inmunidad contra bacterias, ya que en un estudio se encontró que la administración de esta vitamina aumenta la resistencia a ciertas bacterias como: *Aeromonas* sp., *Vibrio* sp., *Edwardsiella* sp., *Yersinia rickerti* e *Ichthyophthirius multifiliis* en especies de peces, especialmente en situaciones de estrés o inmunosupresión.

La función de la vitamina C como un coadyvante del sistema inmunitario recae en la inhibición de la actividad de ROS en la internalización y translocación de las bacterias dentro de las células T84. En otros estudios *in vitro* con *M. tuberculosis* se ha comprobado que la vitamina C tiene efectos bacteriostáticos, pero después se reanuda el crecimiento bacteriano.

Vitamina B₆

Las coenzimas activas de la piridoxina (vitamina B₆) son el fosfato de piridoxal y fosfato de piridoxamina; estas coenzimas actúan junto con apoenzimas para la biocatálisis. Se

cree que la vitamina B₆ actúa sobre la estimulación de la inmunidad humoral, ya que su deficiencia ocasiona un deterioro de la respuesta de anticuerpos a diversos estímulos antigénicos. Dicha deficiencia también causa disminución en la circulación de los anticuerpos, la cual se asocia a la reducción de células formadoras de anticuerpos y una baja de cambio de isotipo de IgM a IgG. Por esta razón, la inmunosupresión está presente en la deficiencia de piridoxina.

La vitamina B₆ estimula la síntesis de DNA y, como consecuencia, ocasiona la proliferación linfocitaria. Los linfocitos T son altamente sensibles a la deficiencia de la piridoxina, que por esta razón ocasiona la disminución en la producción de IL-1 β , IL-2 y del receptor de IL-2. También se asocia con la disminución de IgD.

Vitamina B₁₂

Es una vitamina hidrosoluble, involucrada en el metabolismo de carbohidratos y proteínas; está presente en una variedad de alimentos que incluyen pescados, carnes y lácteos, entre otros. Se encuentra en gran medida en dos formas biológicas, ya sea como adenosilcobalamina o como metilcobalamina; de forma comercial se puede adquirir en su forma de cianocobalamina, en la que el grupo ciano reemplaza el grupo metil o adenosil como resultado de un proceso de extracción.

En el organismo humano la vitamina B₁₂ actúa como una coenzima en un amplio rango de procesos metabólicos que van desde reordenamientos y reducciones como las que efectúa la mutasa metilmalonil CoA y las reductasas de ribonucleótidos tipo II mediante procesos de metilación. Sin embargo, la mayoría de los organismos requieren cantidades mínimas de cobalamina para funcionar (los humanos requieren entre 1 y 2 μ g, los cuales son obtenidos de la dieta).

La vitamina B₁₂ o cianocobalamina es esencial para el crecimiento y la reproducción celular, hematopoyesis y síntesis de mielina y nucleoproteínas. Las células caracterizadas por presentar una rápida división (células epiteliales, médula ósea y células mieloides) parecen tener mayores requerimientos de cianocobalamina.

Esta vitamina puede ser convertida a coenzima B₁₂ en tejidos; en esta forma es esencial para la conversión de metilmalonato a succinato y la síntesis de metionina desde homocisteína (reacción que también requiere de folato). En ausencia de coenzima B₁₂, el tetrahidrofolato no puede ser regenerado a partir de su forma inactiva de almacenamiento, 5-metil tetrahidrofolato, lo cual resulta en una deficiencia funcional de folato. También tiene como función mantener los grupos sulfhidrilos (SH) en su forma reducida, misma que es requerida por numerosos sistemas enzimáticos. Mediante estas reacciones, la vitamina B₁₂ se encuentra asociada con el metabolismo de carbohidratos, lípidos y síntesis de proteínas.

Recientemente se han reconocido asociaciones negativas con respecto a altos niveles en suero de vitamina B₁₂, ya que están presentes en condiciones como: falla renal, cáncer, malignidad hematológica (leucemias agudas y crónicas), policitemia vera, síndrome hipereosinofílico y enfermedad hepática (cirrosis, hepatitis, carcinoma hepatocelular y tumores metastásicos).

Los aumentos de niveles de vitamina B₁₂ son el resultado de uno o más de los siguientes mecanismos: niveles plasmáticos elevados de transcobalamina I/III (una proteína transportadora también llamada haptocorrina), la cual es producida por células mieloides y hepáticas, entre otras; aumento de la citolisis hepática; disminución de la depuración de la vitamina B₁₂ por el hígado; disminución de la producción de transcobalamina II en el hígado y, por ende, una disminución en el consumo de tejidos periféricos; y por último, aumento en la ingesta o administración terapéutica.

Aunque no se considera como una reactante de fase aguda, se ha demostrado cierta asociación entre los niveles séricos de vitamina B₁₂ y marcadores de la sepsis (niveles de proteína C reactiva) y el puntaje *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) en pacientes en estado terminal. Esto se encuentra relacionado con la síntesis de vitamina B₁₂ por miembros del grupo *Arquea* y ciertas eubacterias en estado séptico.

En el humano, las cantidades fisiológicas de vitamina B₁₂ (cianocobalamina) son absorbidas por un mecanismo mediado por el factor intrínseco exclusivamente en el íleo. Las heces humanas contienen cantidades de vitamina B₁₂ producidas por bacterias en el colon. Sin embargo, el intestino delgado hospeda una cantidad considerable de microflora. Se ha observado que *Pseudomonas* y *Klebsiella* sintetizan cantidades significativas de esta vitamina.

La deficiencia de vitamina B₁₂ resulta en anemia megaloblástica, lesiones gastrointestinales y daño neurológico. La vitamina B₁₂, así como el folato, es esencial para la reproducción celular, incluyendo la proliferación linfocitaria. Una deficiencia de esta vitamina se encuentra asociada a una disminución en la producción de anticuerpos contra polisacáridos neumocócicos; sin embargo, no se ha realizado ningún estudio para apoyar si la repleción de vitamina B₁₂ revierte este defecto, y tampoco se ha establecido una relación.

Metales de transición

Con frecuencia, los metales de transición son incorporados en las metaloproteínas, que incluyen metaloenzimas, proteínas de almacén y factores de transcripción. Los roles funcionales de los metales de transición en los sistemas biológicos se pueden reducir a funciones no catalíticas, catálisis redox y no redox. De los metales con actividad redox, el más común es el hierro (Fe), seguido del cobre (Cu). En organismos eucariotes y procariotes, aproximadamente 50%

de las proteínas hierro no-hemo y Cu son oxidorreductasas u otras proteínas de transferencia de electrones. Además, el hierro-hemo es un cofactor importante para la respiración, así como para varios procesos metabólicos y biosintéticos.

Aunque el magnesio (Mg) es el metal no redox que se encuentra con mayor prevalencia en las enzimas, el cinc (Zn) es el metal de transición más común, sirve como componente estructural y cuenta con funciones proteolíticas en proteínas; la distribución de las proteínas de unión a cinc varía de forma significativa entre bacterias, y eucariotes, las enzimas constituyen 80% de las proteínas con contenidos de cinc del grupo *Archea* y de bacterias, pero constituyen menos de 40% en eucariotes, sin embargo, los factores de transcripción dependientes de cinc constituyen 44% de las proteínas con contenidos de cinc en eucariotes, lo que demuestra la importancia que tiene en la regulación de genes.

Además, los mecanismos usados para limitar la disponibilidad de metales de transición libres sirven como medida contra la invasión bacteriana. Para prevenir la infección por organismos patógenos, se restringe el acceso a los metales esenciales en un proceso denominado **inmunidad nutricional**. La presente sección se enfoca en la descripción del papel en la interfaz patógeno-huésped de cuatro metales: Fe, Mg, Zn, Cu y Se.

Todos los seres vivos requieren de metales de transición para sobrevivir, sin embargo, la actividad catalítica de éstos potencia su toxicidad, por lo que sus niveles deben estar controlados.

Cinc

El cinc es un oligoelemento metálico dietético que tiene un papel de vital importancia en la estructura de las membranas celulares y en la función de las células del sistema inmunitario. Es indispensable para la actividad de cientos de enzimas asociadas con el metabolismo de carbohidratos, síntesis y degradación de proteínas, síntesis de ácidos nucleicos, biosíntesis del grupo hemo y transporte de dióxido de carbono (CO₂).

La deficiencia de cinc se observa con mayor frecuencia en estados de inanición, deficiencia proteica y síndrome de malabsorción. Por otra parte, en los países desarrollados la deficiencia de cinc se observa principalmente en la niñez, en la vejez y en pacientes en estados relativos de inmunocompromiso (embarazo, alcoholismo, falla renal, quemaduras, síndrome inflamatorio intestinal y HIV). Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de cinc incluyen retraso en el crecimiento y maduración sexual, hipogonadismo, impotencia, oligospermia, alopecia, disgeusia, ceguera nocturna, anomalías cutáneas y fallas en la inmunidad.

Como se mencionó, el cinc es esencial para prácticamente todos los procesos en el cuerpo humano. Se ha observado que en estados de deficiencia las respuestas inmunitarias

ante la infección se ven afectadas de manera severa, se reduce la respuesta de proliferación de linfocitos y la producción de anticuerpos. También se ha asociado con una reducción en la duración e intensidad en infecciones agudas del tracto respiratorio inferior, neumonía y diarrea en niños de países en desarrollo a quienes se les administró suplemento de cinc.

Se observó un aumento de CD3+ y CD4+ y ratios aumentados de CD4+/CD8+ en muestras de sangre periférica, además de una mejora en la inmunidad celular comparada con los controles. La suplementación con cinc también mostró una reducción en la incidencia de enfermedades causadas por *Plasmodium falciparum*. En pacientes con enfermedad de células falciformes la suplementación con cinc aumentó la producción de IL-2 y disminuyó infecciones y hospitalizaciones causadas por agentes microbianos.

Además, se ha evaluado el papel del cinc en la protección contra el resfriado común; entre los mecanismos involucrados se incluyen: interferencia con la unión de la proteína rhinoviral con partículas virales y protección de membranas plasmáticas contra la lisis ocasionada por agentes citotóxicos, como toxinas microbianas y el complemento. Sin embargo, su efecto antirretroviral es débil debido a que las concentraciones de cinc están muy por debajo de las requeridas. También se ha sugerido que se pueden reducir los síntomas del resfriado común, estornudos y escurrimiento nasal por una elevación en las sales de cinc intranasales, mediante la producción de una “pinza química” en las terminaciones de los nervios trigémino y facial.

Selenio

El selenio (Se) es ubicuo en la Tierra y se incorpora en la dieta mediante fuentes vegetales y animales; esta ingesta dietética varía dependiendo de la región geográfica. Una deficiencia en selenio evidente es rara y se limita a ciertas regiones geográficas en China.

El Se es un nutrimento esencial asociado con la función de vías metabólicas celulares donde es incorporado en la forma de selenocisteína en el sitio activo de proteínas de amplio espectro, las cuales participan en la regulación de reacciones de oxidorreducción de enzimas, factores de transcripción y receptores.

Algunas de las enzimas involucradas en el metabolismo del Se son las peroxidasas de glutatión. La glutatión peroxidasa clásica fue la primera en ser descubierta y se encuentra presente en el citosol celular, donde cumple su función como antioxidante reduciendo directamente el H₂O₂ e hidroperoxidasas lipídicas; también puede actuar como transportador de selenio gracias a sus cuatro residuos de cisteína en su estructura tetramérica. La segunda, una glutatión peroxidasa asociada a hidropéroxido fosfolipídico, es directamente responsable de la destrucción reductiva del hidropéroxido lipídico. Sobre la tercera, la glutatión peroxidasa extracelular, se

sabe que al igual que las anteriores, tiene funciones antioxidantes, pero se desconoce su mecanismo de acción exacto.

Además de su función como antioxidante, el selenio puede tener propiedades inmunitarias adicionales que contribuyen al mantenimiento de la función inmunitaria normal. Entre estas funciones se pueden mencionar: disminución de la capacidad de producción de radicales libres y destrucción de los neutrófilos; afinidad del receptor de IL-2 o su expresión en células T; diferenciación y producción de células T; citotoxicidad de los linfocitos, además de tener actividad antibacterial.

En otro estudio se demostró la actividad antibacterial del Se mediante su efecto antagónico sobre *E. coli* por probióticos enriquecidos con selenio. Se observó *in vitro* una inhibición de *E. coli* por los metabolitos producidos por los probióticos, en tanto que *in vivo* se mostró una reducción de la mortalidad de los ratones a los cuales se les administró suplementación de Se, además de un mejoramiento en el estado orgánico antioxidante, fortalecimiento de la inmunidad, y mejora del microambiente del tracto intestinal.

Se ha demostrado que la suplementación con selenio aumenta las respuestas proliferativas de los linfocitos, así como la expresión del receptor de IL-2. En un estudio realizado en Reino Unido se administró una suplementación de 50 µg de Se por día en la forma de Na₂SeO₃ o Se-τ-Met, y se observó un aumento en la actividad de las peroxidasas dependientes de selenio en células plasmáticas y sanguíneas, lo cual indica que se puede mejorar su estado funcional mediante la modificación de la dieta. Incluso con niveles plasmáticos de selenio asociados con una ingesta adecuada y suplementación de 200 µg por día, se obtienen efectos que mejoran la inmunidad; sin embargo, se debe considerar que la ingesta excesiva de selenio está asociada a efectos de inmunidad reducida.

Los niveles adecuados de ingesta de Se no hacen sesgo en la diferenciación de células T y de T *helper* (Th) 1 frente a la diferenciación Th2, la cual está determinada en gran medida por las señales proporcionadas por la célula presentadora de antígeno o citocinas *milleau*. Por ejemplo, las células T CD4+ activadas en un entorno pro-Th1 o un entorno pro-Th2 pueden diferenciarse en cualquiera de las células Th2 o Th1. La suplementación con Se optimiza las señales de TCR y sesga la diferenciación hacia un fenotipo Th1. Por el contrario, la deficiencia de Se lleva a señales de baja del TCR y sesga la diferenciación hacia estados de activación disminuidos con una preferencia hacia un fenotipo Th2.

La evidencia sugiere que los niveles más altos de Se dietéticos pueden afectar estados epigenéticos de ciertas regiones del gen, y esto puede ser un factor importante en cómo los niveles de Se influyen a la diferenciación de las Th. Esto puede ocurrir mediante el aumento de los niveles de intermediarios redox en el núcleo, tales como tioles libres en las

moléculas de señalización o Txn-1 reducida, que pueden influir en los pasos limitantes de la velocidad de enzimas implicadas en la remodelación de la cromatina. Esto puede provocar un estado de serenidad de la cromatina que es capaz de responder con mayor rapidez a la estimulación de TCR y rápidamente generar RNAm para proteínas reguladoras maestro, tales como T-bet.

Se han estudiado las funciones de Sels y Selk en la regulación del estrés de RE. Se ha sugerido que Selm y Sep15 desempeñan un papel clave en el plegamiento de proteínas. En total, la baja ingesta de Se puede llevar a una baja expresión de estas selenoproteínas. La disminución de expresión de algunas o todas de estas selenoproteínas puede causar un aumento en las proteínas mal plegadas, así como del estrés oxidativo. Esto puede llevar a la secreción de mediadores proinflamatorios por las células afectadas y, a la larga, a un estado inflamatorio aumentado.

Por otra parte, se ha observado su función en estados de sepsis o de LPS circulantes en los cuales se observa un aumento de citocinas proinflamatorias; éstas, a su vez, causan una disminución en la regulación de la biosíntesis de SELP, lo que conduce a una disminución del aporte de Se a los tejidos, lo cual puede promover la inflamación. Además, la inflamación puede causar un aumento de la permeabilidad vascular en ciertos tejidos, lo que puede contribuir a una posible pérdida de selenio en la circulación y exacerbar la inflamación. La intervención con suplementación de Se puede atenuar las condiciones que participan en este ciclo al aumentar los niveles totales de Se en la circulación e inhibir el estrés del RE y otras condiciones de estrés, lo cual lleva a una disminución de la respuesta inflamatoria general.

Hierro

El hierro es el cuarto elemento más abundante en el planeta y el metal de transición más abundante en el cuerpo humano. La deficiencia de hierro es muy común a nivel mundial, y afecta aproximadamente de 20 a 50% de la población, incluidos infantes y mujeres en edad reproductiva. La deficiencia de hierro se asocia a alteraciones en la inmunidad celular, disminución de la actividad de neutrófilos y de mieloperoxidasa, además de disminución de la actividad bactericida. De igual forma, se ha demostrado que deteriora las funciones de linfocitos y neutrófilos en niños, si bien no se ha demostrado relación con una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas. En naciones en desarrollo por lo general se observa una presencia de deficiencia de hierro y una mayor susceptibilidad a infecciones, sin embargo, existe cierta controversia en cuanto al uso de suplementos de dicho elemento, debido a que se sabe que varios microorganismos requieren de hierro y cinc para sobrevivir y llevar a cabo su ciclo de replicación en el hospedero, por lo que el uso de suplementos puede aumentar su patogenicidad. Además, se ha demostrado que la

administración de suplementos de hierro por vía parenteral durante un proceso infeccioso puede ser nociva. Por lo tanto, la administración de hierro, en especial por vía intravenosa, o agentes quelantes del hierro como la deferoxamina, se debe posponer en sujetos con infección activa.

Los efectos de la malnutrición en la virulencia de un patógeno viral se ejemplifican en la **figura 41-6**; la replicación de cepas relativamente no virulentas de un virus dentro de un hospedero malnutrido lleva a una hipermutación del genoma viral, lo cual resulta en el surgimiento de cepas virulentas. Una vez que surgen las cepas hipervirulentas, causan una enfermedad más grave que afecta incluso a hospederos nutridos correctamente.

El **cuadro 41-1** muestra diferentes sustratos y su importancia en la defensa contra ciertos microorganismos patógenos.

Cuadro 41-1. Función en la inmunidad contra patógenos de diferentes sustratos fisiológicos.

Sustrato	Patógenos
Hem/hemoglobina, Hpt/hemoglobina	<i>S. aureus</i> , <i>B. anthracis</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Yersinia pestis</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i>
Transferrina	<i>Neisseria spp.</i>
Siderófora	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i>
Hierro (Fe ₂ ++)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Xanthomas oryzae pv. Oryzae</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>S. suis</i>
Manganesio (Mn ₂ ++)	<i>S. enterica sv. Typhi urium</i> , <i>Yersinia pestis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Brucella abortus</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Bradyrhizobium japonicum</i>
Cinc (Zn ₂ ++)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Campylobacter jejuni</i>

Conclusiones

Sin duda existe una relación entre la ingesta adecuada de nutrimentos y componentes dietéticos bioactivos respecto de la susceptibilidad al desarrollo de infecciones. En pacientes hospitalizados cobra una importancia vital la evaluación del estado de nutrición del paciente para realizar una prescripción nutricional adecuada que permita prevenir estados infecciosos o ayudar en el restablecimiento del estado de salud, lo cual tendrá un impacto positivo en la relación costo-beneficio en la atención del paciente y en la disminución de la estancia intrahospitalaria.

La nutrición tiene un impacto en vías moleculares que afectan directamente la transcripción o la regulación de la transcripción de genes, la cantidad de proteínas y la funcionalidad de las mismas; por ello, la desnutrición proteica es el tipo que tiene mayor impacto en el sistema inmunitario; sin embargo, también se han reportado alteraciones en deficiencias moderadas de Zn, Fe, Se, vitaminas A, B₆, C y E. La adecuada estimulación, proliferación y diferenciación de los mecanismos del sistema inmunitario guardan una estrecha relación con el estado de nutrición de las personas.

Actualmente, adicional a los efectos que ejercen los nutrimentos en los mecanismos moleculares del sistema inmunitario (nutrigenómica), también han sido descubiertos mecanismos epigenéticos que pueden ser influidos por los nutrimentos y los componentes dietéticos y, a su vez, estos mecanismos son moduladores del sistema inmunitario.

El uso de suplementos solos o combinados estimula la respuesta inmunitaria y puede resultar en un menor número de infecciones, sobre todo en infantes, pacientes de edad avanzada y pacientes con desnutrición en estado crítico.

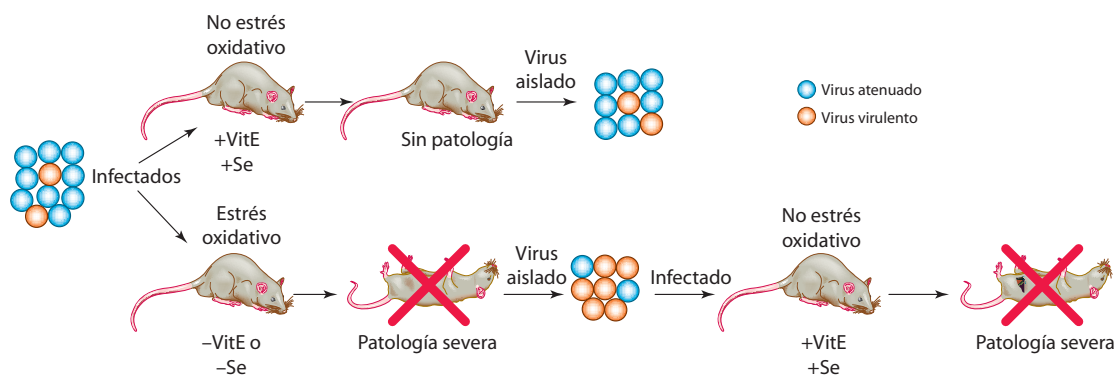


Figura 41-6. Efectos de la malnutrición en la virulencia de un patógeno; se muestra el desarrollo de una hipermutación del genoma viral, lo que causa cepas virulentas. Modificada de: Beck MA, Handy J, Levander OA. Host nutritional status: The neglected virulence factor. Trends Microbiol, 2004;12:417-423

BIBLIOGRAFÍA

- Broadhurst MJ, Leung JM, Lim KC, Girgis NM, Gundra UM *et al.* Upregulation of retinal dehydrogenase 2 in alternatively activated macrophages during retinoid-dependent type-2 immunity to helminth infection in mice. *PLoS Pathog*, 2012;8(8).
- Chandra RK. Nutrition and immunoregulation. Significance for host resistance to tumors and infectious diseases in humans and rodents. *J Nutr*, 1992;122(3 Suppl):754-757.
- Chandra RK. Nutrition and immunology: from the clinic to cellular biology and back again. *Proc Nutr Soc*, 1999;58(3):681-683.
- Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Féron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. 2009. *Psychoneuroendocrinology*, 2009;34:265-277.
- Gorman S, Weeden CE, Tan DHW, Scott NM, Hart J *et al.* Reversible control by Vitamin D of granulocytes and bacteria in the lungs of mice: An ovalbumin-induced model of allergic airway disease. *PLoS ONE*, 2013;8(6).
- Jeong YT, Kim JH, Kang JS, Lee WJ, Hwang Y. Mega-dose vitamin C attenuated lung inflammation in mouse asthma model. *Anat Cell Biol*, 2010;43:294-302.
- Kumari J, Sahoo PK. Dietary immunostimulants influence specific immune response and resistance of healthy and immunocompromised Asian catfish *Clarias batrachus* to *Aeromonas hydrophila* infection. *Dis Aquat Org*, 2006;70:63-70.
- Kwak HK, Hansen CM, Leklem JE, Hardin K, Shultz TD. Improved vitamin B-6 status is positively related to lymphocyte proliferation in young women consuming a controlled diet. *The Journal of Nutrition*, 2002;11:3308-3313.
- Ling MT, Luk SU, Al-Ejeh F, Khanna KK. Tocotrienol as a potential anticancer agent. *Carcinogenesis*, 2012;33(2):233-239.
- Priehl B, Treiber G, Pieber, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*, 2013;5:2502-2521.
- Ren Z, Pae M, Dao MC, Smith D, Meydani SM, Wu D. Dietary supplementation with tocotrienols enhances immune function in C57BL/6 mice. *The journal of nutrition*, 2010;doi:10.3945/jn.110.121434.
- Ross C. Vitamin A and retinoic acid in T cell-related immunity. *Am J Clin Nutr*, 2012;96:1166S-1172S.
- Schoultz I, McKay CM, Graepel R, Phan VC, Wang A, Söderholm J, McKay DM. Indomethacin-induced translocation of bacteria across enteric epithelia is reactive oxygen species-dependent and reduced by vitamin C. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012;303(5):G536-G545.
- Trakatellis A, Dimitriadou A, Trakatelli M. Pyridoxine deficiency: New approaches in immunosuppression and chemotherapy. *Postgrad Med J*, 1997;73:617-622.
- Verway M, Bouttier M, Wang T-T, Carrier M, Calderon M *et al.* Vitamin D induces interleukin-1b expression: Paracrine macrophage epithelial signaling controls *M. tuberculosis* infection. *PLoS Pathog*, 2013;9(6).
- Vilchère C, Hartman T, Weinrick B, Jacobs WR Jr. Mycobacterium tuberculosis is extraordinarily sensitive to killing by a vitamin C-induced Fenton reaction. *Nat Commun*, 2012;4:1881.
- Xu Q, Kopp J. Retinoid and TGF- β families: Crosstalk in development, neoplasia, immunity and tissue repair. *Semin Nephrol*, 2012;32(3):287-294.