

Inmunonutrición molecular: enfermedades autoinmunes

Claudia Azucena Palafox-Sánchez

Diana Celeste Salazar-Camarena

Introducción

La nutrición tiene un papel crítico en el desarrollo adecuado y mantenimiento óptimo de la salud del ser humano. Esta función se vuelve particularmente obvia cuando el desbalance de nutrimentos lleva a una condición patológica, como es el caso de la anemia hemolítica causada por deficiencia de hierro. Sin embargo, en condiciones donde la enfermedad se encuentra establecida, son pocos los estudios científicos que se enfocan en el efecto terapéutico que los alimentos pueden generar como coadyuvantes de la terapia farmacológica.

Gracias al desarrollo de la bioquímica y de la biología molecular, se ha podido identificar los mecanismos de acción de algunos nutrimentos, así como las rutas metabólicas en que éstos participan. Estudios recientes han demostrado que algunos de estos nutrimentos, de manera adicional a los mecanismos de acción ya conocidos, participan también en la regulación del ciclo celular y que son elementos moduladores de los procesos de replicación y diferenciación celular, por lo que su balance adecuado puede tener un papel importante en la integridad de aquellos tejidos de recambio rápido, como los epitelios y el sistema inmunitario.

La inmunonutrición estudia la relación entre los alimentos y el sistema inmunitario. Ha evolucionado del estudio de alteraciones en la respuesta inmunitaria causadas por malnutrición, a estudiar las causas primarias de dichas deficiencias, que pueden ser consecuencia de factores tan diversos como la variabilidad genética, género, edad, raza, exposición a patógenos, obesidad, estrés, actividad física, consumo de alcohol o tabaco, etc. Por esta razón los especialistas en nutrición han cambiado su forma de entender la alimentación, y hoy el objetivo fundamental es valorar los posibles efectos nutricionales sobre las distintas funciones del organismo.

A pesar de que la nutrición y la inmunidad se han ligado desde hace siglos, la conexión específica entre factores dietéticos y el inicio o la modulación de la autoinmunidad es una adquisición más reciente. La enfermedad autoinmune se considera un síndrome clínico causado por la activación de células T o B, o ambas, en ausencia de infección u otra causa discernible, donde estructuras propias son blanco del ataque del sistema inmunitario. Las enfermedades autoinmunes se pueden clasificar en organoespecíficas, como la anemia hemolítica autoinmune o la diabetes insulino dependiente o tipo 1, y en sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide o la esclerodermia, entre otras.

Lupus eritematoso sistémico (LES)

El LES es una enfermedad autoinmune compleja, con una considerable heterogeneidad en las manifestaciones clínicas y en su curso. Es caracterizada por la formación de autoanticuerpos patogénicos dirigidos contra componentes del núcleo y/o citoplasma, depósito de complejos inmunes en órganos blanco como riñón o piel, y en consecuencia, daño a tejido evidenciado por una respuesta inflamatoria y destrucción tisular.

Prevalencia

Estudios epidemiológicos de LES demuestran una marcada predilección por el género femenino en edad reproductiva, con una relación de nueve mujeres afectadas por cada varón, lo cual sugiere que factores hormonales están implicados en la patogénesis de la enfermedad. La distribución por edad es amplia, ya que puede afectar desde niños a ancianos, con un pico de incidencia entre los 15 y 44 años de edad.¹ La morbilidad y mortalidad de los pacientes con LES ha mejorado

de forma significativa durante las últimas décadas. En 1950, la supervivencia de lupus a 4 años era de 50%; reportes más recientes estiman rangos de supervivencia a 5 y 10 años de 96 y 85%, respectivamente.² Sin embargo, a pesar de estas mejoras, el LES se asocia a un incremento en la morbilidad y 3 a 5 veces mayor mortalidad comparado con la población general. En México se estima que el LES tiene una prevalencia de 0.07%.³

Signos y síntomas

Manifestaciones inespecíficas como malestar general, fatiga, fiebre y pérdida de peso, afectan a la mayoría de los pacientes con lupus en algún momento de la evolución. Debido a su naturaleza sistémica, la enfermedad puede afectar cualquier órgano o tejido, sin embargo, los involucros más frecuentes son la piel, articulaciones y riñones. De tal manera que el lupus puede tener diversas manifestaciones clínicas como eritema malar, artritis, pleuritis, proteinuria, fenómeno de Raynaud, convulsiones y fiebre de origen a determinar, entre otras (**figura 42-1**). El **cuadro 42-1** resume los principales hallazgos clínicos y de laboratorio observados en los pacientes con LES.⁴

Cuadro 42-1. Manifestaciones clínicas y de laboratorio en LES.

Manifestación	Frecuencia en LES
Eritema malar en "alas de mariposa"	80-90%
Fotosensibilidad	
Úlceras orales	50-70%
Artritis	76-100%
Serositis	30%
Enfermedad renal	50%
Psicosis	20%
Anemia hemolítica	5-40%
Citopenias: leucopenia <4 000/mm ³ linfopenia <1 500/mm ³ trombocitopenia <100 000/mm ³	60-84%
Anticuerpos antinucleares	>90%



Figura 42-1. Manifestaciones mucocutáneas en pacientes con LES. **A)** Úlceras orales; **B)** lupus discoide; **C)** lupus cutáneo subagudo. Las manifestaciones mucocutáneas son las afecciones más frecuentes observadas en pacientes con LES.

Mecanismos moleculares de la patología

Factores genéticos

Los factores genéticos confieren predisposición para el desarrollo de la enfermedad, la cual se asocia a efectos combinados en las variantes de un gran número de genes. La tasa de concordancia para LES entre gemelos monocigotos es de 25%, mientras que para gemelos dicigotos corresponde aproximadamente a 2%,⁵ lo cual indica que la contribución genética es importante, pero no es suficiente para causar la enfermedad.^{6,7}

Cerca de 40 genes han sido implicados con la enfermedad en diversos estudios de asociación. Entre estos genes se encuentran aquellos componentes de la cascada del complemento C1q, C2 o C4, los cuales son de los factores genéticos más fuertes que predisponen a LES. Se ha propuesto que la deficiencia en la depuración de restos apoptóticos debida a defectos en el sistema del complemento es un mecanismo central en la inducción de la autoinmunidad. Esto incrementa la presencia de autoantígenos y su reconocimiento por las células del sistema inmunitario, lo que favorece el desarrollo de autoanticuerpos patogénicos.^{5,8}

Factores ambientales

Infecciones virales

La posibilidad de que los virus puedan inducir LES ha sido considerada durante los últimos 40 años. Diversos estudios muestran la rápida seroconversión a infección por virus de Epstein-Barr (EBV), así como alta carga viral en pacientes con lupus comparados con individuos sanos.⁹ Se ha reportado la similitud entre el antígeno nuclear 1 de EBV, la ribonucleoproteína Smith (Sm) y el autoantígeno Ro, así como la incapacidad de las células T CD8⁺ para controlar a los linfocitos B (LB) infectados, lo cual sugiere que este virus puede contribuir a la expresión de lupus.¹⁰

Luz ultravioleta (UV)

La luz UV induce la apoptosis de los queratinocitos por daño directo a su DNA, lo que expone su material nuclear que, al no ser eliminado de manera eficiente en pacientes con LES, puede estimular al sistema inmunitario y, en consecuencia, influir en la actividad de la enfermedad.⁶

Medicamentos

Sustancias como la hidralazina y la procainamida inhiben la metilación del DNA y pueden inducir manifestaciones tipo lupus en personas sanas.¹¹

Patogénesis

El punto crucial es la ruptura de la tolerancia, que conduce a una respuesta exagerada del sistema inmunitario innato y adaptativo.

El sello distintivo de lupus son los autoanticuerpos de tipo IgG que son específicos para autoantígenos como dsDNA, proteínas nucleares y ciertos componentes del citoplasma, producidos por las células B autorreactivas (células B que escaparon a la tolerancia y que son capaces de montar respuestas contra antígenos propios). Los complejos inmunitarios (autoanticuerpo y autoantígeno) median una respuesta inflamatoria sistémica, activan el sistema de complemento por vía clásica, que lleva a la liberación de péptidos proinflamatorios C3a y C5a, los cuales funcionan en sinergia con los receptores Fc, para activar y estimular células inflamatorias, lo que lleva a daño en tejidos blanco (diana). La fuente de autoantígenos probablemente sean cuerpos apoptóticos que incluyen proteínas nucleares y cromatina, que son los principales blancos de la mayoría de autoanticuerpos en LES. En la **figura 42-2** se resume la patogénesis del LES.

Nutrientos que influyen en las vías moleculares

El impacto de nutrientes sobre la función inmunitaria tiene obvias implicaciones en la salud pública y en los escenarios clínicos de enfermedades autoinmunes. Sin embargo, las intervenciones nutricionales en autoinmunidad deben ser basadas en estudios con diseños rigurosos con suficiente poder estadístico. En el **cuadro 42-2** se resume el impacto de nutrientes en la respuesta inmunitaria.

Vitamina D

La vitamina D participa de manera esencial en la homeostasis del calcio, pues regula la absorción intestinal, su excreción renal y absorción en los huesos. Además de esta función metabólica, diversos estudios científicos han demostrado que contribuye a la regulación del sistema inmunitario, con una función primordialmente inmunosupresora.¹²

Fuentes de vitamina D

La vitamina D procede de distintas fuentes, principalmente a partir de la exposición a la luz solar, ingerida a través de los alimentos y suplementos vitamínicos. Se considera que la ingesta de alimentos aporta sólo un 20% de los requerimientos diarios, por lo cual muchos alimentos son fortificados con esta vitamina.

La radiación ultravioleta B (UVB) penetra en la piel e induce la conversión del 7-dehidrocolesterol a previtamina D₃, la cual es rápidamente convertida a vitamina D₃.

En el hígado, la vitamina D es hidroxilada para formar *25-hidroxivitamina D* (calcidiol, 25(OH)D) la cual es la principal forma de vitamina D circulante. Posteriormente, en el riñón, la enzima 25-hidroxivitamina D₃-1-hidroxilasa cataliza una segunda hidroxilación de la *25-hidroxivitamina D*, resultando en la formación de *1,25-hidroxivitamina D*

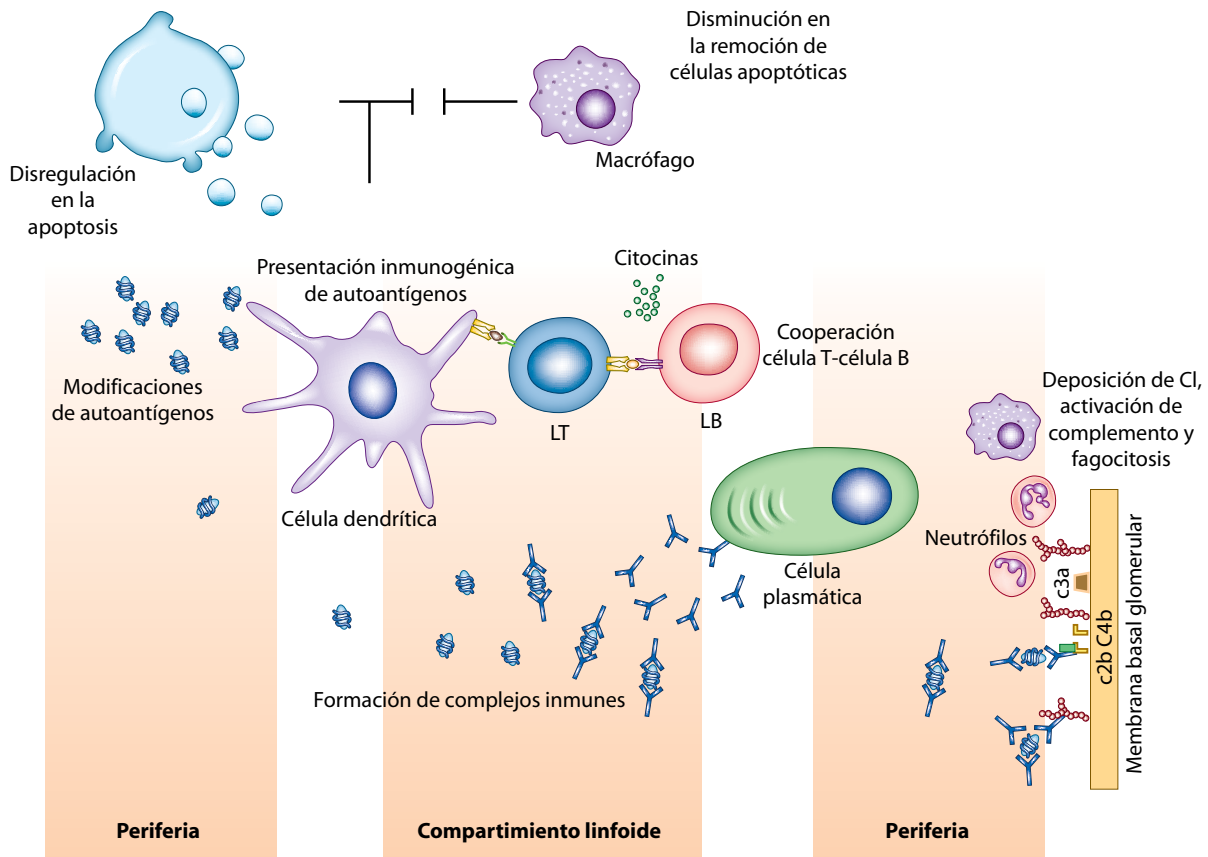


Figura 42-2. Patogénesis de lupus eritematoso sistémico. En la imagen se resumen los elementos implicados en la patogénesis del LES. **A)** Factores genéticos y ambientales contribuyen al incremento en la apoptosis y a la ineficiente depuración de los mismos, causando la liberación de autoantígenos al medio extracelular; **B)** los antígenos en los cuerpos apoptóticos sufren modificaciones postraduccionales que los vuelven inmunogénicos; **C)** las células presentadoras de antígenos presentan los autoantígenos a las células T, activándolas; **D)** la cooperación entre células T y B favorece la activación de las células B y la producción de autoanticuerpos patogénicos. Las citocinas producidas por las células T y el CD40L estimulan la proliferación de células B y favorecen la producción de autoanticuerpos y el cambio de isotipo de las IgM a IgG, que son considerados autoanticuerpos de alta afinidad y patogénicos; **E)** otros eventos actúan como un proceso de amplificación de la respuesta inmunitaria que contribuyen al mantenimiento de la autoinmunidad, entre los que se incluyen la formación de complejos inmunes; **F)** entre los mecanismos efectores de daño están los complejos inmunes, que se depositan en tejido blanco y contribuyen al daño tisular. Los CIs activan la vía clásica del complemento que, a su vez, favorece la activación de neutrófilos, células CD8+, liberación de enzimas proteolíticas y mediadores inflamatorios que perpetúan el daño a tejido.

Cuadro 42-2. Función de las vitaminas y minerales en la inmunidad adaptativa.

Vitaminas	Minerales
<p>Vitamina A</p> <ul style="list-style-type: none"> La deficiencia reduce el número de leucocitos, peso del tejido linfóide, actividad del complemento, función de la célula T, resistencia de los tumores, número de células NK, especificidad de las IgG e IgE a los Ag, citocinas del perfil Th2 La deficiencia incrementa la síntesis de IFN-γ La suplementación incrementa: la proliferación de los linfocitos, resistencia a los tumores, rechazo del injerto, y actividad de las células T citotóxicas La ingesta en exceso tiene efectos adyuvantes, posiblemente al inhibir la apoptosis Desde el punto de vista fisiológico, mantiene intacta las membranas epiteliales 	<p>Cobre</p> <ul style="list-style-type: none"> La deficiencia reduce la producción de anticuerpos, acción fagocítica, producción de IL-2, proliferación de células T, estallido respiratorio de neutrófilos y la actividad anti-<i>Candida</i> en roedores; se disminuye la proliferación de linfocitos T en humanos, y se incrementa el número de linfocitos B Involucrado en funciones del complemento, integridad de la membrana, Cu-Zn superóxido dismutasa (SOD), y la estructura de las inmunoglobulinas

Cuadro 42-2. Función de las vitaminas y minerales en la inmunidad adaptativa. (Continuación)

Vitaminas	Minerales
<p>Complejo de vitamina B</p> <ul style="list-style-type: none"> Deficiencia de piridoxina (B₆) reduce el número de linfocitos y la respuesta linfoproliferativa, peso de tejido linfoide, rechazo de injertos, producción de IL-2, reacciones de hipersensibilidad tardía (DTH), respuesta de anticuerpos La suplementación con piridoxina protege contra la inmunosupresión inducida por rayos UV-B La deficiencia de biotina (H) reduce el peso del timo, respuesta de anticuerpos, y linfoproliferación La deficiencia de ácido pantoténico suprime las funciones fagocíticas La deficiencia de tiamina (B₁) reduce el peso del timo, respuesta de anticuerpos, motilidad de células PMN La deficiencia de riboflavina disminuye las respuestas a anticuerpos, peso del timo y número de linfocitos circulantes 	<p>Hierro</p> <ul style="list-style-type: none"> La deficiencia reduce las reacciones DTH, rechazo de injertos, actividad citotóxica de los fagocitos Niveles bajos de hierro en plasma inhiben de forma selectiva la proliferación de células Th1 Niveles elevados de hierro en plasma interfieren con IFN-γ Es importante en la formación de especies reactivas de oxígeno y radicales durante el estallido respiratorio Componente de metaloenzimas
<p>Vitamina C</p> <ul style="list-style-type: none"> La deficiencia disminuye la actividad fagocítica, resistencia del tumor, reacciones DTH, rechazo del injerto, y disminuye el tiempo de reparación de las heridas La función antioxidante protege a los fagocitos 	<p>Magnesio</p> <ul style="list-style-type: none"> La deficiencia incrementa la celularidad tímica, eosinófilos, IL-1, IL-6, TNF-α, y los niveles de histamina; reduce las proteínas de fase aguda y la actividad del complemento Influye en la citotoxicidad de linfocitos T citotóxicos a través de interacciones con el ATP y moléculas de adhesión Componente de metaloenzimas
<p>Vitamina D</p> <ul style="list-style-type: none"> Estimula el desarrollo de monocitos y macrófagos, así como la fagocitosis Suprime de forma selectiva el perfil Th1, y no el Th2 o la actividad de células CD8⁺ 	<p>Selenio</p> <ul style="list-style-type: none"> La deficiencia reduce la celularidad tímica, eosinófilos, síntesis de citocinas, citotóxica, y proliferación de linfocitos Un componente de la enzima antioxidante glutatión peroxidasa
<p>Vitamina E</p> <ul style="list-style-type: none"> La deficiencia reduce la proliferación de linfocitos, la función fagocítica y la resistencia a tumores La suplementación incrementa la proliferación de linfocitos, niveles de anticuerpos, reacciones DTH, producción de IL-2, fagocitosis, actividad Th1, y reduce la síntesis de PGE₂ 	<p>Cinc</p> <ul style="list-style-type: none"> Importante para el desarrollo de linfocitos, función de células T, y la integridad del timo; componente de muchas proteínas, incluidos factores de transcripción, enzima SOD y el complejo principal de histocompatibilidad I La deficiencia causa disminución en el desarrollo de células T, liberación de hormonas de timo y función de las células T

Abreviaturas: Ag, antígeno; ATP, trifosfato de adenosina; Cu, cobre; DTH, reacciones de hipersensibilidad tardía (tipo IV); IFN-γ, interferón gamma; NK, células natural killer; PGE₂, prostaglandina; PMN, polimorfonucleares; UV-B, ultravioleta B; Zn, cinc.

(calcitriol, 1,25 (OH)₂D), la que se considera la forma activa de la vitamina D.

Tras la exposición al Sol se pueden producir entre 10 000 y 25 000 UI de esta vitamina. En niños y adultos se pueden alcanzar los niveles normales de vitamina D al exponer de manera eficiente la cara y manos al sol durante sólo 2 horas a la semana, sin embargo, debido al incremento en el riesgo de cáncer de piel, la limitación a la exposición solar impide alcanzar los niveles de 7-dehidrocolesterol adecuados.

Debido a que la síntesis de novo y los niveles obtenidos en los alimentos pueden resultar insuficientes para cumplir con los requerimientos diarios de vitamina D, se puede complementar su ingesta con suplementos vitamínicos. Éstos contienen vitamina D₂ (ergocalciferol) y D₃ (colecalfiferol), sin embargo, se ha establecido que la vitamina D₃ es tres veces más efectiva en incrementar los niveles de 25-hidroxivitamina D.^{13,14}

Los factores que influyen en los niveles de vitamina D incluyen:

- **Etnicidad.** Las personas de raza negra tienen mayor riesgo de padecer deficiencia de vitamina D, debido a que los altos niveles de melanina disminuyen la tasa de síntesis de esta vitamina.¹³
- **Índice de masa corporal.** Debido a que la vitamina D se almacena en el tejido adiposo, el incremento de los depósitos de grasa en sujetos con sobrepeso y obesidad confiere riesgo de presentar disminución en los niveles séricos.¹⁵
- **Factores geográficos.** Debido a que la exposición a la radiación ultravioleta difiere dependiendo del área geográfica y la estación del año, se reporta que en aquellas áreas que se ubican en latitudes por encima de 35° al norte o sur tienen menor incidencia de luz UVB durante

los meses de invierno, por lo que durante esa temporada se incrementa el riesgo de deficiencia de vitamina D.¹⁴

- **Edad.** El envejecimiento se asocia con una disminución en la síntesis de *7-dehidrocolesterol*, ocasionando menor contenido de vitamina D en la piel.
- **Fármacos.** Diversos fármacos como anticonvulsivantes, corticosteroides, agentes antituberculosos, cimetidina, teofilina y orlistat disminuyen los niveles séricos de vitamina D, mientras que los diuréticos como las tiazidas tienen el efecto opuesto.¹⁶

Metabolismo de la vitamina D

Como se mencionó, la vitamina D₃ puede obtenerse por ingesta nutricional, sin embargo, la producción inducida por luz UVB en la piel es la principal fuente de este compuesto; por lo anterior, la vitamina D₃ no se considera una vitamina verdadera. Está formada por *7-dehidrocolesterol*, el cual está presente en grandes cantidades en las membranas celulares de los queratinocitos de las capas basales o espinosas de la piel. Debido a la acción de la luz UVB en el anillo B del *7-dehidrocolesterol*, éste puede romperse para formar la previtamina D₃, la cual se isomeriza con rapidez a vitamina D gracias a la energía térmica. Este cambio conformacional permite la entrada de la vitamina D₃ a la circulación, donde es capturada por la proteína de unión a vitamina D (DBP, *vitamin D binding protein*) para ser transportada al hígado para continuar su metabolismo.¹⁷

Para ser biológicamente activa, la vitamina D₃ sufre dos hidroxilaciones más. La primera ocurre en el hígado y es llevada a cabo por las hidroxilasas (CYP27A1, CYP2R1, CYP3A4, y CYP2J3), que dan como producto la *25-hidroxitamina D* (25(OH)D), la cual es la principal forma de vitamina D₃ en la sangre. La segunda hidroxilación tiene lugar principalmente en las células del túbulo proximal del riñón; la enzima que interviene en la activación de la vitamina D es la (CYP27B1) y el metabolito que produce es la *1,25-hidroxitamina D* (1,25(OH)₂D).

La *1α-hidrolasa* se expresa también en otros tejidos como piel, cartílago, hueso, próstata y macrófagos, por lo que contribuye a la producción local de *1,25-hidroxitamina D* para secreción autocrina y paracrina, sin afectar las concentraciones séricas. La disponibilidad de la *1,25-hidroxitamina D* no depende sólo de la ingesta adecuada, ni de la exposición suficiente al Sol, sino también de la actividad de las enzimas que participan en su metabolismo.

Debido a que la actividad de la *25-hidroxilasa* es pobremente regulada, los niveles séricos de *25-hidroxitamina D*₃ en general reflejan los niveles de vitamina D. Por el contrario, la actividad de la *1α-hidroxilasa* es regulada estrictamente por el calcio y fosfato y, por ende, por las hormonas reguladoras de dichos elementos, de los cuales algunos como la calcitonina, hormona paratiroidea, hormona del

crecimiento, factor de crecimiento insulínico tipo 1 y calcio actúan como reguladores positivos, mientras que fostafo, fosfatona FGF23 y la *1,25-hidroxitamina D* actúan como reguladores negativos.¹⁸

Vitamina D y su interacción con las células del sistema inmunitario

Las células del sistema inmunitario, como linfocitos, macrófagos y células dendríticas, también participan en el metabolismo de la vitamina D, ya que expresan las enzimas responsables de su metabolismo.

De los metabolitos de la vitamina D, sólo la *1,25-hidroxitamina D* es metabólicamente activa, y ejerce su efecto principalmente al activar el receptor nuclear de vitamina D (VDR, *nuclear vitamin D receptor*), el cual es miembro de la superfamilia de receptores nucleares de factores de transcripción activados por ligandos, que incluyen a los receptores para hormonas tiroideas, para ácido retinoico y aquellos activados por proliferadores de peroxisomas. La unión de la *1,25-hidroxitamina D* a su receptor induce la heterodimerización del VDR con el receptor X de retinoides (RXR, *retinoid X receptor*), y la subsecuente unión de este complejo ligando/VDR/RXR a los elementos de respuesta a vitamina D (VDRE, *vitamin D response element*), ubicados en la región promotora del gen.

La interacción entre el complejo ligando/VDR/RXR facilita el ensamblaje del complejo de inicio de la transcripción al liberar los correpresores y reclutar proteínas coactivadoras, incluidas miembros de la familia de coactivadores de receptores esteroideos (SRC, *steroid receptor coactivator*), y de las proteínas que interactúan con el receptor de vitamina D₃ (DRIP, *D₃ vitamin receptor interacting proteins*). Las proteínas reclutadas inducen la remodelación de la cromatina por las histonas y atraen componentes clave del complejo de inicio de la transcripción a las regiones promotoras del gen. De manera alternativa, cuando el complejo ligando/VDR/RXR es reclutado a un VDRE inhibitorio, los correpresores son reclutados y la transcripción es inhibida.¹⁹

Regulación de la función inmunitaria por la vitamina D

En las células del sistema inmunitario, el mecanismo por el cual la *1,25-hidroxitamina D* ejerce su efecto es al interferir con las vías de señalización de otros factores de transcripción (**cuadro 42-3**). El complejo ligando/VDR/RXR interfiere con las vías de señalización de factores de transcripción como NFAT, NF-κB y AP-1, los cuales participan en la regulación de genes de la respuesta inmunitaria, por lo que se sugiere que su desregulación puede estar involucrada en la patogénesis de ciertas enfermedades autoinmunes.²⁰

La *1,25-hidroxitamina D* inhibe la fosforilación del inhibidor citosólico de NF-κB (IκBα) y por tanto su posterior

Cuadro 42-3. Mecanismos moleculares de la función inmunitaria de la vitamina D.

Efactor	Gen blanco	Mecanismo	Efecto en la transcripción de genes	Modelo
VDRE inhibidor	INF- γ	Interacción del complejo ligando/VDR/RXR con un VDRE negativo e inhibición de un elemento potenciador (<i>enhancer</i>)	↓	Células T Jurkat
	RelB	Asociación constitutiva del VDR sin ligando, disminuido por maduración/LPS y controlado por remodelación de la cromatina	↓	Células dendríticas humanas y murinas
VDRE positivo	TNF- α	Interacción directa del complejo ligando/VDR/RXR con el VDR, así como efecto indirecto vía la sobreexpresión de CD14	↑	Macrófagos murinos de médula ósea
	Catelicidina	Interacción directa del complejo ligando/VDR/RXR con el VDRE en el promotor de catelicidina Ningún VDRE ha sido reportado en los genes murinos	↑	Monocitos, macrófagos, neutrófilos y queratinocitos
	24-OHasa	Efectos positivos de la 1,25(OH) ₂ D ₃ son contrarrestados por la interferencia del INF- γ , que induce la actividad de STAT1 y la unión del complejo al DNA	↑	Monocitos, macrófagos
VDRE inusual	GM-CSF	Unión de los monómeros ligando/VDR a una secuencia represora	↓	Células T Jurkat
Inhibidor citosólico de NF- κ B (I κ B α)	IL12p40	Inhibe la fosforilación del inhibidor citosólico de NF- κ B (I κ B α), por lo que se impide su ubiquitinización y consecuente degradación; como resultado se inhibe la translocación nuclear de NF- κ B y su unión al gen blanco	↓	Macrófagos murinos activados y células dendríticas
	IL-8	Inhibición de la unión de NF- κ B con el promotor de IL-8	↓	Fibroblastos
Complejo NFAT/AP1	IL-2	Inhibición de la formación del complejo NFAT/AP1 y la asociación directa del complejo ligando/VDR/RXR con el sitio de unión NFAT/DNA	↓	Células T Jurkat y linfocitos T
	IL-4	Interacción directa del ligando unido al VDR con el sitio de unión NFAT/DNA	↓	Linfocitos murinos T CD4 ⁺ <i>naïve</i>
Vía MAPK	FasL	Inhibición indirecta de la actividad del factor transcripcional c-myc a través de la interacción del ligando/VDR/RXR con el sitio de unión al DNA no canónico de c-myc	↓	Hibridomas de células T activadas

El efecto de la 1,25-hidroxivitamina D en la tasa de transcripción del gen blanco está expresada como inhibitoria (↓) o estimulatoria (↑).

ubiquitinización y degradación, lo cual impide la translocación al núcleo y la unión del complejo NF- κ B con el DNA. Por otro lado, en el promotor del factor de transcripción RelB se ha reportado la existencia de una secuencia VDRE negativa. La asociación constitutiva del VDR es incrementada por la unión del ligando y disminuida por LPS. Este proceso es controlado por la actividad de la histona 3 desacetilasa.²¹

Como es evidente, esta variedad en la respuesta inmunitaria da razón del amplio espectro de expresión del VDR, y la diversidad de vías que utiliza la 1,25-hidroxivitamina D para interferir con la expresión de múltiples genes. Lo anterior puede explicar, en parte, el amplio espectro de actividad

de la vitamina D, comparado con otros inmunosupresores, así como su función inmunomoduladora pleiotrópica.

El hecho de que tantas moléculas y células del sistema inmunitario participen en la síntesis de componentes necesarios en la biogénesis y regulación de la vitamina D puede sugerir la participación de esta vitamina como una molécula tipo-citocina que actúa como mensajero entre células del sistema inmunitario (en la **figura 42-3** se resumen los efectos de la vitamina D en las células del sistema inmunitario). Lo anterior abre la posibilidad de utilizarla en la prevención y/o control de enfermedades del sistema inmunitario.

Debido al efecto inmunosupresor de la vitamina D, se han realizado diversos estudios empleando modelos murinos

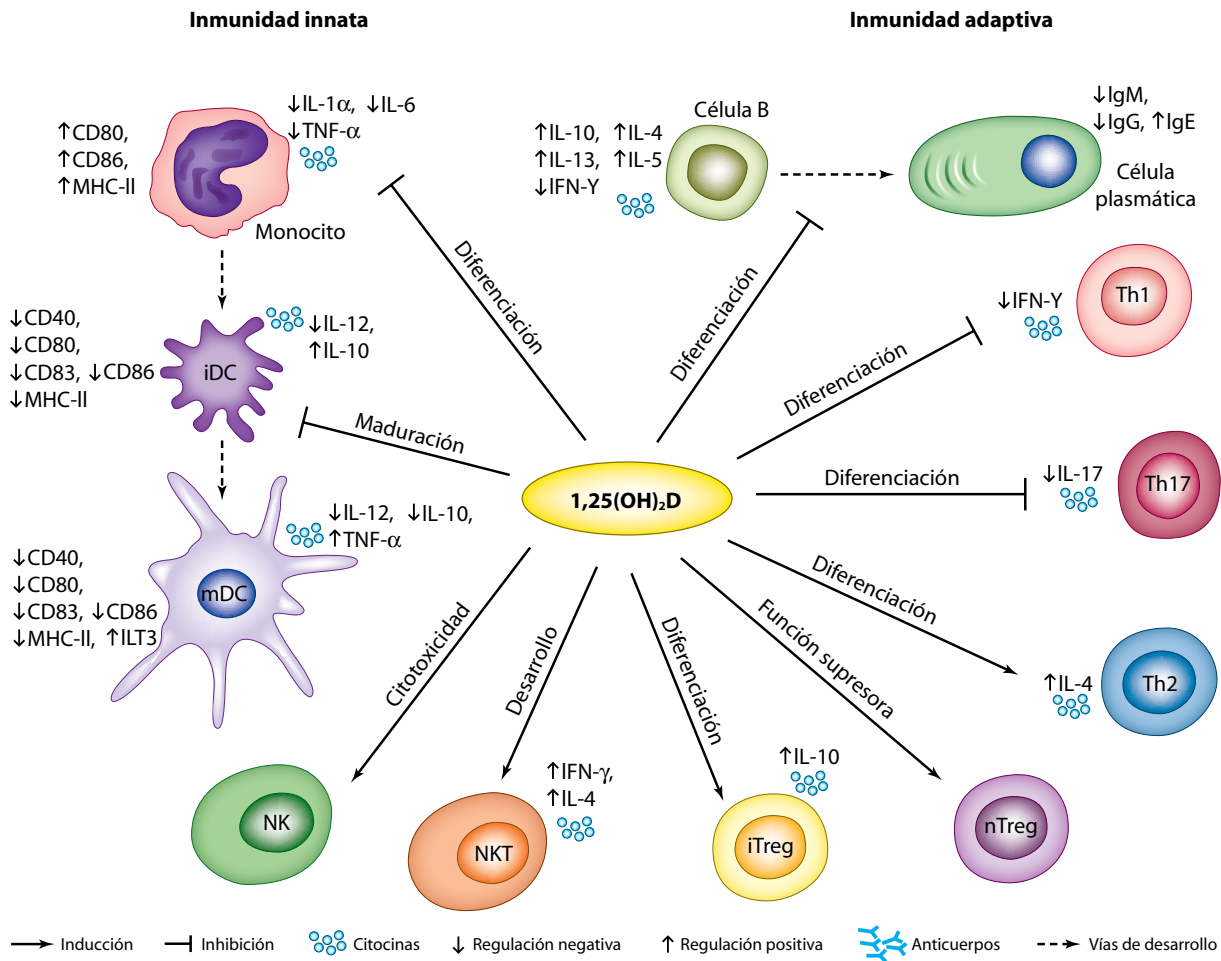


Figura 42-3. Efecto de la vitamina D en las células del sistema inmunitario. Panorama general del efecto producido por la 1,25(OH)₂D sobre las diversas células de este sistema: CD83, marcador de desarrollo de células dendríticas; iDC, células dendríticas inducidas; iTreg, células T reguladoras inducidas; mDC, células dendríticas mieloides; NK, células *natural killer*; NKT, células *natural killer T*; nTreg, células T reguladoras naturales; MHC-II, complejo principal de histocompatibilidad clase II; Moléculas estimuladoras: CD40, CD80, CD86

de autoinmunidad. Para el caso de LES, se realizó un ensayo empleando el modelo murino MRL-lpr/lpr, el cual es el más utilizado para el estudio de esta enfermedad. Los ratones MRL-lpr/lpr desarrollan una enfermedad autoinmune que asemeja a las patologías de LES en humanos, incluyendo crecimiento de los nódulos linfáticos, incremento en los niveles de IgG, producción de anticuerpos antinucleares, proteinuria y falla renal ocasionada por inflamación en los glomérulos.²² A esos ratones se les suministraron agonistas de VDR antes de desarrollar la enfermedad, lo que resultó en disminución en la proteinuria, arteritis renal, formación de granulomas, artritis e incremento en la supervivencia. Además, lesiones dermatológicas como la alopecia, necrosis de la oreja y formación de costras fueron inhibidas por completo al suministrarles 1,25(OH)₂D₃ en la dieta.²³

Otros ensayos demostraron que la administración de 1,25(OH)₂D₃ inhibe la producción de citocinas del perfil Th1 (IL-2, IFNγ e IL-12), mientras que incrementa cito-

cinas del perfil Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 y TGF-β) lo que favorece, a su vez, la activación de células T reguladoras (Treg) y células NK (*natural killer*), por lo que se sugiere que la vitamina D puede polarizar el cambio de fenotipo de las células T, de un perfil inflamatorio hacia uno antiinflamatorio.

Múltiples estudios han reportado deficiencia en los niveles de vitamina D en pacientes con lupus. Reportes de poblaciones de Estados Unidos, España, Alemania y Noruega han encontrado niveles séricos de 25(OH)D estadísticamente disminuidos en pacientes con lupus, al compararlos con controles sanos. A su vez, algunos de estos estudios han podido correlacionar niveles bajos de vitamina D con la actividad y/o severidad de la enfermedad.^{24,25}

Otras vitaminas: C y E

El estrés oxidativo es producido por especies reactivas de oxígeno (ROS) y en diversas enfermedades degenerativas se le implica como una causa de daño tisular. La producción

de ROS induce la secreción de citocinas proinflamatorias, expresión de moléculas de adhesión y apoptosis, por lo que en el caso de lupus, el daño producido a células y tejido incrementa la severidad de la enfermedad. Por ejemplo, se ha demostrado que el DNA que es modificado por las ROS actúa como un antígeno de mayor afinidad para los anticuerpos anti-DNA en pacientes con LES.²⁶

En un modelo murino de LES, la suplementación de aceites oxidados con vitamina E ocasionó disminución del estrés oxidativo, producción de citocinas proinflamatorias IL-6 e IFN- γ , así como de anticuerpos anti-dsDNA.²³

Minerales: magnesio

Niveles reducidos de magnesio (Mg) en eritrocitos han sido reportados en pacientes con fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, síndrome de dolor miofascial y síndrome de eosinofilia-mialgia. Dichos padecimientos tienen como síntoma común el dolor crónico, mismo que también afecta con regularidad a los pacientes con LES, en quienes también se han reportado niveles disminuidos de Mg, en comparación con individuos sanos.²⁷

Se desconoce aún la razón por la cual los niveles de Mg tienden a disminuir en pacientes con dolor crónico. Se ha sugerido que puede existir una alteración en la disponibilidad y/o el metabolismo de este elemento a nivel de tejido, no debido a baja ingesta en la dieta o excreción incrementada. Esta deficiencia puede ocasionar que los pacientes con LES tengan un riesgo incrementado a padecer mialgias que pueden ser atribuidas de manera errónea a la inflamación.

Ácidos grasos esenciales

Función de los lípidos en la célula

Los lípidos presentes en las membranas plasmáticas de las células de mamíferos cumplen con importantes funciones biológicas. En general, los ácidos grasos no saturados de cadena larga suelen estar unidos a la posición sn-2 de la molécula de glicerol en la membrana celular. Tanto el tipo como la cantidad de los ácidos grasos insaturados incorporados a la membrana están determinados en gran parte por la dieta.^{28,29}

Los receptores, por lo general, tienen dominios extracelulares, intramembranales e intracelulares. Estos últimos sirven para entregar información a las enzimas que se encuentran unidas a membrana, así como a las intracelulares. Algunas de estas enzimas son la adenilato ciclasa y la fosfolipasa C (PLC); la primera de ellas promueve la síntesis del adenosín monofosfato cíclico (cAMP) y activa la proteína cinasa A (PKA), en tanto que la PLC produce la fragmentación del fosfatidil inositol 4-5 bifosfato (PIP₂) en inositol trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG). El IP₃ produce la liberación de calcio en el retículo endoplásmico; por su parte, el DAG y el calcio activan a la proteína cinasa C (PKC).

Las cinasas PKA y PKC fosforilan varias enzimas y receptores que participan en la activación de vías de señalización y, por consecuencia, la expresión de genes. De manera particular, la PKC es esencial para la activación de células especializadas de la respuesta inmunitaria, como son neutrófilos, linfocitos y macrófagos. El DAG incrementa la afinidad de la PKC por el calcio, lo cual permite la completa activación de la enzima. Existen también diversas isoformas de la enzima, lo cual explica los diferentes efectos producidos por las variedades de ácidos grasos insaturados. La activación de estas vías de señalización les permite interactuar con otras vías en la célula, que en conjunto pueden promover la expresión de genes de diversas hormonas, factores de crecimiento y citocinas.

Respecto a las fosfolipasas, algunas también tienen la facultad de liberar moléculas de ácidos grasos, los cuales pueden actuar como segundos mensajeros. La liberación de las fosfolipasas puede incrementarse por acción de hormonas; en este sentido, la función de la fosfolipasa A₂ (PLA₂) es particularmente importante. Las fosfolipasas A₂ son una familia de enzimas que hidrolizan el enlace éster sn-2 de los glicero-fosfolípidos liberando ácidos grasos, principalmente el ácido araquidónico (AA) y lisofosfolípidos (**figura 42-4**).³⁰

Las fosfolipasas A₂ de secreción son producidas por numerosas células bajo la acción de diferentes estímulos como la IL-1, el TNF- α y los LPS, los cuales provocan su acumulación en el plasma y tejidos de pacientes con diversas enfermedades inflamatorias.³¹ Las fosfolipasas de secreción actúan preferencialmente sobre microvesículas emitidas por las células cuyas membranas han perdido la asimetría fosfolípida.³²

Efecto de los ácidos grasos omega-3

En general, los estudios realizados concluyen que el consumo de los ácidos grasos omega-3 produce un efecto antiinflamatorio en la célula. Diversos mecanismos han sido postulados para explicar este efecto benéfico, y entre los más relevantes se encuentran: a) se oponen a los efectos inflamatorios de los eicosanoides del ácido araquidónico; b) promueven la secreción de citocinas antiinflamatorias, y c) disminuyen la actividad de las moléculas de adhesión.²⁸ El efecto general de los PUFA se muestra en el **cuadro 42-4**.

Estudios *in vitro* y *ex vivo* realizados en modelos murinos y humanos muestran que el EPA y/o el DHA disminuyen la activación de los linfocitos T CD4⁺ ante diversos estímulos, así como la secreción de IL-2, lo cual favorece el balance hacia un fenotipo Th2 antiinflamatorio. Además, un estudio previo demostró que los n-3 PUFAs inhiben la translocación de la mitocondria durante la sinapsis inmunológica, limitando la concentración citosólica de calcio, que a su vez bloquea la actividad fosfatasa de la calcineurina. Estos eventos finalmente reducen la desfosforilación y posterior translocación de NFAT, que suprime la transcripción de genes involucrados en la activación de los linfocitos T.³³

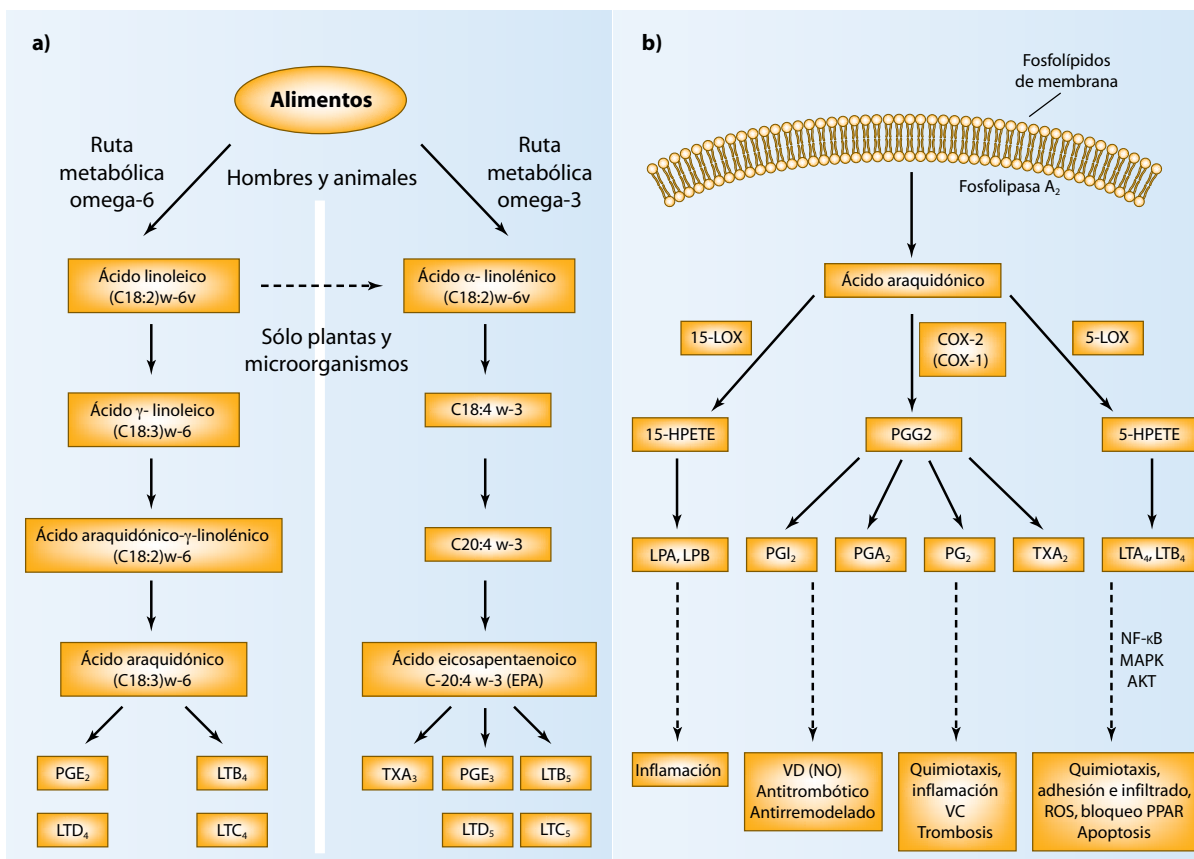


Figura 42-4. Participación de los ácidos grasos en la respuesta del sistema inmunitario. **A)** Ruta metabólica de los ácidos grasos omega-3 y omega-6 con el proceso de biosíntesis de los ácidos araquidónico y docosahexaenoico mediado por ciclos de desaturación y elongación; **B)** biosíntesis del ácido araquidónico y participación de sus metabolitos en la inflamación.

Abreviaturas: ARA, ácido araquidónico; COX, ciclooxigenasa; DHA, ácido docohexaenoico; EPA, ácido eicosapentaenoico; LOX, lipooxigenasa; LT, leucotrieno; HETE, ácido hidroxieicosatetraenoico; HPETE, ácido hidroxiperoxeicosatetraenoico; PG, prostaglandinas; ROS, especies reactivas del oxígeno; TX, tromboxanos; VD, vasodilatación; VC, vasoconstricción

Cuadro 42-4. Efecto de los PUFA en la función de células del sistema inmunitario.

Efecto en la producción de citocinas	Ω 3	Ω 6
IL-1	↓↑	↑
IL-2	↓	↑
IL-4	↓	↑
IL-6	↓	
IL-10	↓	
INF- γ	↓	↑
TGF- β	↓	
TNF- α	↓	↓↑
Efecto en moléculas de señalización		
Adenilato ciclasa	↓↑	↑
PKA	↓↑	↑
PKC	↓	↑

Efecto en la producción de citocinas	Ω 3	Ω 6
NF- κ B		↑
Efecto en la respuesta inmunitaria		
Expresión de ICAM-1, VCAM-1	↓	
Expresión de L-selectina	↓	
Adhesión de linfocitos y monocitos	↓	
Quimiotaxis de neutrófilos	↓	
Proteína C reactiva	↓	
Producción de NO	↓↑	↑
Producción de anión superóxido	↓↑	↑
Expresión del TCR	↓	

Abreviaturas: Ω , omega; ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1; NF- κ B, factor nuclear kappa B; NO, óxido nítrico; VCAM-1, molécula de adhesión vascular celular.

En modelos animales se ha observado que las dietas deficientes de ácidos grasos esenciales como el ácido linoleico (C18:2 n-6) y el linolénico (C18:3 n-3), resultan benéficas para aquellos animales susceptibles al LES, ya que disminuyen los niveles de ácido araquidónico (C20:4 n-6), el cual actúa como precursor en la síntesis de las prostaglandinas (PGE) y leucotrienos, suprimiendo la producción de autoanticuerpos y el depósito de complejos inmunitarios en glomérulos, por lo que desarrollan una nefritis menos severa.³⁴

Se sabe que los ácidos grasos Ω -3 de cadena larga, como el EPA y el DHA, pueden competir con los ácidos grasos Ω -6 (como el ácido araquidónico) por las mismas enzimas que metabolizan a los ácidos grasos Ω -6 en dos eicosanoides bioactivos, los cuales actúan como metabolitos de carácter proinflamatorio. El suministro de una dieta rica en ácidos grasos Ω -3 (aceite de pescado) en ratones de la cepa NZB/W retrasó el inicio del lupus y prolongó la esperanza de vida. Este efecto fue asociado con el incremento de citocina TGF- β 1 y la disminución de la secreción de las citocinas IL-1 β , IL-6 y TNF α , y mediadores proinflamatorios como la prostaglandina E2 (PGE2). A su vez, se registró disminución en la producción de autoanticuerpos como anti-dsDNA y anticardiolipinas.^{35,36} Por el contrario, un grupo de investigadores encontró que al suministrar a ratones de la cepa NZB/W una dieta alta en grasas (20% peso/peso), basada en cantidades iguales de soya y manteca de cerdo, tuvieron una vida más corta debido a la alta producción de IL-6, TNF α , PGE2 y autoanticuerpos, comparados con los ratones alimentados con una dieta baja en grasas (5% peso/peso).

Otro estudio, donde se suministró a los animales en la dieta aceite de semillas de linaza, el cual contiene 70% de ácidos grasos Ω -3, ocasionó disminución en los títulos de anticuerpos anti-dsDNA y anticardiolipina, así como menor daño en el riñón, en comparación con otras dietas, incluida la de aceite de pescado.³⁷ Un estudio de doble ciego concluyó que la dieta suplementada con aceite de pescado puede modificar la actividad de la enfermedad en pacientes con LES.³⁸

En conclusión, los estudios indican que la cantidad y calidad de los lípidos incluidos en la dieta afectan la severidad del lupus en modelos animales, donde una dieta rica en ácidos grasos Ω -3 de cadena larga puede tener un efecto inmunomodulador y disminuir la severidad de la enfermedad.

Fitoestrógenos: isoflavonoides, alfalfa, coumestrol

Debido a que el LES afecta de forma predominante al género femenino, se sugiere la participación de las hormonas como aceleradores del proceso de la enfermedad. Los estrógenos, como el 17 β -estradiol, participan influyendo la inmunidad

celular y humoral, y suprimen la producción de IL-2, que polariza las células hacia un fenotipo Th1, lo que favorece una respuesta proinflamatoria y, por tanto, incrementa la respuesta hacia autoantígenos en esta enfermedad. El 17 β -estradiol ejerce su acción biológica a través de dos receptores de estrógenos: alfa (ER α) y beta (ER β).

Estudios realizados en modelos murinos de la cepa NZB/W, muestran que en ratones jóvenes, el 17 β -estradiol disminuye la producción de IL-6, IL-10, IL-12 y TNF- α en células dendríticas; sin embargo, la incrementa en ratones adultos.³⁹ Por otro lado, en hembras de la cepa NZB/W ovariectomizadas y tratadas con agonistas para ER α se observó el desarrollo temprano de proteinuria y una menor tasa de supervivencia; mientras que la administración de agonistas selectivos para ER β disminuyó los niveles de anticuerpos anti-DNA IgG2b. Lo anterior indica que ER β podría tener una función inmunoestimuladora, mientras que la activación de ER β podría tener un efecto inmunosupresor para esta enfermedad.⁴⁰ En pacientes con LES, un estudio reportó que el mRNA del ER α se incrementa en células mononucleares periféricas, mientras que el mRNA del ER β disminuye, lo cual sugiere su contribución en la patogénesis de la enfermedad.⁴¹

Las plantas contienen compuestos denominados fitoestrógenos, cuya estructura es similar a los estrógenos humanos y pueden unirse a los receptores ER α y ER β y, por consecuencia, ejercer una acción biológica a través de ellos.⁴²

Isoflavonoides

Dentro de los fitoestrógenos, los isoflavonoides son de los más abundantes y mejor estudiados. Uno de los alimentos donde se encuentran en mayor concentración es el germen de soya. Al respecto, se han realizado estudios *in vitro* y en modelos animales, donde se encontró que los isoflavonoides disminuyen en células T, la secreción de IFN- γ y los niveles séricos de autoanticuerpos, por lo que contribuyen a un menor depósito de inmunocomplejos en los riñones y, por consecuencia, menor inflamación.⁴³

Alfalfa: coumestrol y L-canavanina

El germinado de alfalfa contiene diversos compuestos que pueden influir en la actividad y/o severidad de los pacientes con LES.

En la década de 1980-1989 se realizó un estudio en monos, a los que se les suministró una dieta con germinado de alfalfa, y donde 3 de 5 sujetos desarrollaron un síndrome tipo lupus, con la presencia de anticuerpos antinucleares, anti-dsDNA, hipocomplementemia y anemia hemolítica; inclusive, uno de los animales presentó glomerulonefritis inducida por depósito de complejos inmunitarios.⁴⁴ Posteriormente, el mismo grupo de científicos publicó que la administración de L-canavanina, un aminoácido presente

en las semillas y el germinado de alfalfa, podía reactivar la enfermedad tipo lupus en monos que previamente la habían desarrollado debido a la dieta.⁴⁵

Tales resultados fueron controversiales desde que se publicaron, pues si bien se relacionó que un aminoácido podía ser responsable de inducir en animales signos y síntomas de una enfermedad como lupus, el traslado de estos resultados a seres humanos se debía realizar con cautela, principalmente por tratarse de un modelo animal y por las condiciones del experimento, ya que las cantidades de germinado de alfalfa y L-canavanina administradas a los animales eran muy altas, no comparables con las que ingiere un humano de manera habitual, por lo que los efectos esperados de su consumo en humanos no pueden simplemente trasladarse de un modelo a otro.

Con la finalidad de esclarecer un poco lo anterior, en años recientes un grupo de investigadores realizó un estudio que buscó asociar, entre otros, los efectos ambientales, como la dieta, con el desarrollo o activación del lupus en humanos. En el estudio denominado BALEs (Baltimore Lupus Environmental Study) se encontró una asociación significativa entre la ingesta de germinado de alfalfa y el desarrollo de LES,⁴⁶ sin embargo, la pregunta acerca de que si la ingesta de alfalfa por pacientes con la enfermedad establecida incrementaba la severidad, continúa sin esclarecerse.

Por otro lado, un grupo de investigadores encontró que el germinado de alfalfa extraído en acetato de etilo (ASEA, *alfalfa sprout extracted in ethyl acetate*) demostró tener efectos antiinflamatorios a través de la supresión en la producción de citocinas como IL-1 β , IL-4, IFN- γ y TNF- α , así como glomerulonefritis menos severa.⁴⁷ El compuesto ASEA demostró tener mayor actividad estrogénica a través del receptor ER β , disminuir la respuesta inflamatoria en linfocitos autorreactivos, disminuir la severidad de la enfermedad, incrementar la supervivencia y tiempo de vida en ratones de la cepa MRL-lpr/lpr.⁴⁸ El mecanismo mediante el cual el ASEA ejerce su efecto no se conoce, lo único que se ha demostrado es que los efectos benéficos se observan sólo cuando la alfalfa es extraída en acetato de etilo, a comparación del coumestrol, un fitoestrógeno presente en las semillas y el germinado de alfalfa que ocasiona la disminución de la supervivencia de los modelos animales de autoinmunidad.⁴⁹

El grupo de investigadores de Hong y colaboradores buscó identificar los fitoestrógenos presentes en el extracto de alfalfa. Los compuestos caracterizados, además del coumestrol, son: liquiritigenina, isoliquiritigenina, loliolida y (4S,6S)- y (4R,6S)-4-hidroxi-6-pentadecil tetrahidro pir-2-ona. Estos compuestos, a excepción de la loliolida, mostraron mayor transactivación del receptor ER β . La selectividad de estos fitoestrógenos presentes en el extracto de alfalfa podría contribuir en la diferencia de efectos observados en animales a los que se les administró en la dieta extracto de alfalfa y a los que se les administró coumestrol.⁵⁰

Otro compuesto que ha demostrado tener un efecto inmunosupresor al disminuir los niveles séricos de autoanticuerpos anti-dsDNA y mejorar la tasa de supervivencia de ratones de la cepa NZB/W, es el indol-3-carbinol, un glucosinolato presente en las verduras de la familia de las crucíferas, como brócoli, coliflor, repollo y col de Bruselas.⁵¹

Aplicación de nutrimentos en la terapéutica nutricional

El estado de nutrición es extremadamente importante para el funcionamiento correcto del sistema inmunitario, ya que la composición de una dieta saludable tiene un papel primordial en el mantenimiento de la salud de los individuos, incluyendo aquellos con LES.⁵²

En el **cuadro 42-5** se muestran los aspectos favorables y poco favorables de la ingesta calórica y nutrimentos disponibles en la Base de datos nacional de nutrimentos para referencia estándar de Estados Unidos en el tratamiento de LES.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, inflamatoria, sistémica de etiología multifactorial. Se presenta como una poliartritis simétrica, que afecta principalmente las articulaciones de manos y pies, sin embargo, puede afectar cualquier articulación sinovial como hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos. Sus principales manifestaciones clínicas son dolor, inflamación y deformidad ósea de las articulaciones diartrodiales, lo cual con alta frecuencia limita o incapacita al paciente para realizar sus actividades cotidianas.⁵³

Prevalencia

La AR afecta a todos los grupos raciales, tiene una prevalencia de 1% en la población mundial y 1.6% en México; además, esta enfermedad se asocia con alta morbilidad. La incidencia más alta reportada es de 90/100 000 habitantes por año y la relación de incidencia por género es de 2.5 a 3 mujeres por 1 hombre.⁵⁴

Signos y síntomas

La AR se caracteriza por la inflamación de la membrana sinovial, producción de autoanticuerpos y destrucción de cartílago y hueso a nivel articular, principalmente de articulaciones de las manos y los pies (**figura 42-5**). Además, se pueden presentar manifestaciones sistémicas, que incluyen afectaciones cardiovasculares y pulmonares.⁵⁵

Con el objetivo de establecer el diagnóstico temprano de AR, cuando aún es posible evitar el daño articular, en 2010 el American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR) establecieron una

Cuadro 42-5. Aspectos favorables y poco favorables de la ingesta calórica y nutrientes en el tratamiento de LES.

Nutriente	Favorable	No favorable	Fuentes
Calorías	Restricción Inhibe la reducción de linfocitos T CD4 ⁺ y CD8 ⁺ ↑ Th1 (IL-2 e IFN-γ) ↓ Progresión de enfermedades autoinmunes ↓ Secreción de IgG 2a	Consumo excesivo Síndrome metabólico Riesgo elevado de enfermedades cardiovasculares Actividad de la enfermedad ↑ Peso y obesidad	Comida rica en carbohidratos y lípidos
Proteínas	Consumo moderado Mejora en la función Retraso en autoinmunidad	Consumo excesivo Pérdida mineral en hueso Restricción Balance de nitrógeno negativo en nefritis lúpica Malnutrición	
	Suplementación con jalea real Efecto antiinflamatorio e inmunomodulador ↓ Colesterol ↓ Niveles séricos de IL-10	ND	
Isoflavonoides	Efectos antioxidantes y antiinflamatorios ↓ Producción de autoanticuerpos ↓ Secreción de IFN-γ ↓ Proteinuria	↑ Creatinina	Frijol de soja y derivados, suplementos dietarios, cereales, frijoles negros, aceite de oliva
L-canavanina	Previene la hipercolesterolemia (experimental) ↓ Apoptosis celular	Síndrome tipo lupus en humanos Reactivación serológica	Alfalfa, soja, cebollas, frijol de soja
Taurina	Efecto protector ante radicales libres ↓ Estrés oxidativo ↓ Citocinas proinflamatorias ↓ Apoptosis celular ↓ Oxidación de lípidos (experimental)	ND	Huevos, carne, ostras

Abreviaturas: ND, no existe información disponible. Las flechas indican disminución (↓) o incremento (↑); IFN-γ, interferón gamma; IgG, inmunoglobulina G; IL-2, interleucina 2; IL-10, interleucina 10.



Figura 42-5. Manos de paciente con AR. Se aprecia la presencia de sinovitis en las muñecas, articulaciones metacarpofalángicas. Además, atrofia de músculos interóseos, desviación cubital y pulgar en "Z", los cuales son cambios crónicos de AR.

serie de nuevos criterios de clasificación, en los que se toman en cuenta: número y tamaño de las articulaciones involucradas, criterios serológicos como la presencia de autoanticuerpos, particularmente el factor reumatoide y los anticuerpos contra péptidos/proteínas citrulinadas (ACPA), alteración de reactantes de fase aguda y la duración de los síntomas. Un paciente debe sumar un mínimo de 6 puntos de un total de 10 para ser clasificado como AR (**cuadro 42-6**).⁵⁶

Mecanismos moleculares de la patología de la AR

La AR se caracteriza por la inflamación de la membrana sinovial, producción de autoanticuerpos y destrucción de cartílago y hueso a nivel articular. Además, se pueden presentar manifestaciones sistémicas, como afectaciones cardiovasculares y pulmonares.⁵⁵

Aunque la AR es considerada una enfermedad de causa desconocida, varios estudios han demostrado que existen diversos factores genéticos, ambientales y hormonales que juegan un papel importante en su etiología.⁵⁷

Cuadro 42-6. Criterios de clasificación de AR, según ACR/EULAR de 2010.

Criterios	Puntos
Afectación articular	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
>10 articulaciones pequeñas afectadas	5
Serología	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (<3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (>3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
Duración	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

Abreviaturas: ACPA, anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR, factor reumatoide; PCR, proteína C reactiva; VN, valor normal; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Entre los factores genéticos más estudiados están los genes del complejo principal de histocompatibilidad MHC (*major histocompatibility complex*) de clase II, principalmente los alelos del HLA-DR4 (HLA-DRB1 *0401 y *0404), que contienen el epítipo compartido (SE, *shared epitope*), el cual es una secuencia de aminoácidos común en el surco de unión al péptido en las posiciones 67-74 de la cadena β del HLA-DR.⁵⁷ Otros genes implicados incluyen a *PTPN22* (*protein tyrosine phosphatase, non-receptor 22*), *CTLA-4* (*cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*), FcγRs (*Fc receptors for IgG*) y varias citocinas y receptores de citocinas como TNF-α, IL-1, IL-10 e IL-18. Los factores ambientales, como organismos infecciosos, el hábito de fumar y el estrés, pueden influir en la inducción, magnitud y progreso de la enfermedad.⁵⁸

Patogénesis

En situaciones normales, la membrana sinovial está constituida por una fina capa de células, mientras que en los pacientes con AR se observa un gran infiltrado de células inflamatorias entre los que predominan las células T CD4⁺, T CD8⁺, linfocitos B, células plasmáticas, neutrófilos, sinoviocitos tipo macrófagos y sinoviocitos tipo fibroblastos, los cuales provocan que la membrana se vuelva hiperplásica e hipertrófica. La presencia de autoanticuerpos en la sinovia es otra característica distintiva de la AR.⁵⁹

Una característica prominente en el desarrollo de la AR es la formación del *pannus*, que es un tejido invasivo que erosiona el cartílago y el hueso. El *pannus* se forma mediante el reclutamiento de células inflamatorias y una marcada angiogénesis o formación de nuevos vasos sanguíneos, que

proporcionan oxígeno y nutrientes al tejido. Esto provoca la destrucción del cartílago y el hueso de forma irreversible mediante la acción de metaloproteinasas de matriz (MMP).⁶⁰

Nutrientos que influyen en las vías moleculares

Vitamina D

Existe evidencia que relaciona la artritis reumatoide con la deficiencia de vitamina D, como la prevalencia de AR que coincide con áreas en las que la deficiencia de dicha vitamina se encuentra incrementada.⁶¹ La hipovitaminosis D se asocia a una mayor prevalencia de AR en países de Europa del norte en comparación con los del sur. Los niveles bajos de vitamina D se asocian con un mayor índice de actividad de la enfermedad.⁶² Estos estudios proponen que la vitamina D puede ejercer efectos inmunomoduladores y que su suplementación confiere menor riesgo de desarrollar AR.⁶³

Diversos estudios señalan que los niveles de vitamina D (25(OH)D) en pacientes con AR correlaciona negativamente con la actividad de la enfermedad, niveles de citocinas proinflamatorias como IL-17 e IL-23, y con pérdida ósea, lo cual sugiere un papel importante de la vitamina D en la etiología de la AR.⁶⁴⁻⁶⁶ En un estudio prospectivo se reportó que la ingesta elevada de vitamina D en mujeres constituía un factor protector para el desarrollo de AR.⁶⁷ Por otro lado, existen otros autores que señalan no haber encontrado diferencias entre pacientes con AR y sujetos control de otras poblaciones.^{68,69}

El tratamiento con dosis elevadas de vitamina D se asoció con disminución en la secreción de citocinas proinflamatorias (IL-1α, IL-1β e IL-6) en macrófagos cultivados de pacientes con AR y donadores sanos, sin embargo, de manera relevante, las células de pacientes con AR mostraron ser más sensibles al tratamiento, por lo que este tipo de estudio puede proveer información para el desarrollo de terapia de suplementación con vitamina D para el tratamiento de artritis reumatoide.⁷⁰ En el modelo murino de artritis inducida por colágeno, el uso de agonistas de los receptores de vitamina D previno el desarrollo de la enfermedad y también suprimió los síntomas de la enfermedad establecida.⁷¹

Desafortunadamente, sólo se ha realizado un número limitado de ensayos clínicos del efecto de la suplementación de vitamina D en pacientes con AR,⁷² por lo que los resultados continúan siendo insuficientes para establecer los beneficios de la misma en la actividad de la enfermedad. Además, debe considerarse para el correcto análisis de los estudios realizados sobre vitamina D y AR, las diferentes metodologías empleadas, ya que la sensibilidad de detección de las mismas puede afectar la discusión de los resultados obtenidos, además del tamaño de las cohortes y la población en la que fue llevada a cabo la investigación.

Otras vitaminas: A y E

Se ha sugerido que vitaminas con propiedades antioxidantes pueden ayudar en el tratamiento de AR. Al respecto, las vitaminas A y E han demostrado inhibir la actividad de citocinas proinflamatorias *in vivo*.⁷³ Uno de los estudios sobre el efecto de estas vitaminas se realizó en un modelo murino de artritis inducida por colágeno, en el que se determinó el efecto de las vitaminas A y E en los niveles de la citocina leptina, la cual se ha relacionado con la aceleración en el desarrollo de artritis. Las ratas tratadas con vitaminas A y E mostraron disminución en los niveles de leptina, TNF- α e IL-6, así como incremento en los niveles séricos de IL-10. El tratamiento se asoció además con disminución de marcadores proinflamatorios como la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular. De manera relevante, el tratamiento redujo los niveles de expresión de la proteína fosforilada de STAT3, la cual es una molécula que participa en la vía de señalización de la citocina leptina.⁷³

Otros estudios *in vivo* realizados en modelos murinos sugieren que el empleo de vitamina E (el isómero delta tocotrienol) es efectivo para la disminución de la inflamación (reducción de edema y de niveles de proteína C reactiva, supresión de sinoviocitos, incremento en los niveles de enzimas antioxidantes), por lo que podría resultar útil en la terapéutica de AR.^{74,75} Si bien los mecanismos mediante los que la vitamina E tiene un efecto antiinflamatorio no se conocen con exactitud, se sabe que los tocotrienoles poseen la capacidad de contrarrestar los radicales libres, por lo que la supresión de la actividad de la enfermedad puede atribuirse a la disminución de niveles de óxido nítrico, TNF- α e IL-1 β lo que, a su vez, reduce el daño articular al prevenir el daño inducido por los radicales libres.

Uno de los principales metabolitos de la vitamina A, el ácido trans-retinoico (ATRA), induce la acetilación de las histonas en el promotor del gen FoxP3 después de unirse al RXR, lo que prolonga la expresión de la proteína FoxP3 en las células T CD4⁺ y mantiene la estabilidad de esta subpoblación celular (Treg). El ATRA también es capaz de prevenir la conversión inducida por IL-6 de células Treg en células Th17 de perfil proinflamatorio. Mientras que la deficiencia de vitamina A puede inducir la polarización hacia un perfil de citocinas proinflamatorio, así como un desequilibrio de la actividad de las Treg, altas concentraciones de la misma incrementan *in vitro* el desarrollo de células Th2 a través de la vía del RXR.⁷⁶

Por otra parte, un ensayo clínico realizado en mujeres estadounidenses concluyó después de 10 años que la suplementación diaria de vitamina E (600 UI) no se relacionaba con la disminución del riesgo de desarrollar AR.⁷⁷ Otras investigaciones tampoco han encontrado asociación entre la suplementación de vitamina E y la reducción del riesgo de desarrollo de AR, por lo que han concluido que falta realizar ensayos con otro tipo de diseño experimental para poder

determinar el efecto de las vitaminas antioxidantes en la patogénesis de la enfermedad.⁷⁸⁻⁸⁰

La función de las vitaminas A y E en la vía de señalización de proteínas proinflamatorias ha sido pobremente estudiada, por lo que es necesario realizar experimentos que ayuden a explicar la participación de vitaminas antioxidantes en la patogénesis de la AR y establecer con seguridad si pueden indicarse como parte del tratamiento.

Ácidos grasos

El efecto benéfico de la suplementación con ácidos grasos a pacientes con AR se ha explorado con mayor abundancia que en otras enfermedades autoinmunes. La evidencia obtenida por estudios en modelos experimentales y ensayos clínicos indica que los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (Ω 3) son benéficos en el tratamiento de la AR. Como se explicó, los ácidos grasos Ω 6 pueden generar metabolitos altamente proinflamatorios, por lo tanto el balance Ω 3/ Ω 6 es importante en condiciones inflamatorias.

Un mayor consumo de Ω 3 y menor de Ω 6 es más favorable para disminuir el riesgo de enfermedades inflamatorias, debido a que al incrementar la cantidad de EPA en los fosfolípidos de la membrana celular se reduce el nivel de AA disponible para el metabolismo por las lipooxigenasas y las ciclooxigenasas, además que compite con el AA produciendo metabolitos con menor efecto inflamatorio.⁸¹ Los ácidos grasos de cadena larga poseen actividad desnaturalizante, la cual tiene la capacidad de estabilizar las proteínas endógenas, previniendo así cambios en la antigenicidad de la misma, que de otra manera podrían favorecer respuestas autoinmunes.⁸²

Dos metaanálisis concluyeron sobre pacientes con AR —quienes además de su terapia convencional utilizaron suplementos con aceite de pescado— que mostraron disminución en la duración de la rigidez articular matutina, reducción del dolor e inflamación articulares, así como de la actividad de la enfermedad, con mejoría global.^{83,84} En uno de los estudios se observó además que al coadyuvar con aceite de pescado, se disminuyó el uso de AINE en los pacientes.^{84,85} La dosis de 3-PUFA utilizada en los ensayos clínicos fue entre 1.6 y 7.1 g/día con una media de 3.5 g/día.

Respecto al beneficio de la suplementación con aceite de salmón y aceite de onagra (*Oenothera biennis*) en conjunción con la vitamina E en pacientes con AR, los resultados muestran reducción significativa de la actividad de la enzima SOD, velocidad de sedimentación globular y prostaglandina E2. La administración de aceite de pescado o aceite de onagra incrementa los niveles plasmáticos de otras vitaminas antioxidantes como C y E.⁸⁶ Se sugiere que la suplementación de 3 g/día de 3-PUFA (aceite de pescado) y 6.8 g de ácido oleico (9.6 ml de aceite de oliva) puede resultar efectiva para disminuir síntomas de la AR como dolor articular, rigidez articular matutina, fatiga, etc.⁸⁷ El aceite de onagra

puede disminuir el metabolismo de AA, al competir por sus enzimas y favorecer la producción de prostaglandina E1, que tiene un efecto antiinflamatorio e inmunorregulador.⁸⁸ Otro mecanismo de acción del aceite de onagra para la disminución del estrés oxidativo es a través de la reducción de la peroxidación lipídica al reducir la actividad de la enzima glutatión peroxidasa, e incrementar la actividad de la glutatión reductasa.⁸⁹

Adicional a la mejoría en los parámetros clínicos, algunos ensayos clínicos, doble ciego y placebo controlados demostraron que el aceite de pescado, así como otros aceites (maíz y oliva), disminuyen los niveles séricos de IL-1 β ,^{90,91} además de mostrar la ventaja de tener baja toxicidad y ser bien tolerados por la mayor parte de la población.

Función de los ácidos grasos en el daño articular

Otro de los beneficios importantes atribuidos a los ácidos grasos de aceite de pescado es el posible papel antierosivo en pacientes con AR. Éstos pueden sufrir pérdida de hueso generalizada y reducción en la masa ósea, cuyas consecuencias son la deformación en las articulaciones óseas, incapacidad funcional progresiva, e incremento en el riesgo de fracturas.⁹²

El ligando de receptor activador para el factor nuclear κ -B, más conocido como RANKL, es una citocina que existe en forma soluble, y en pacientes con AR estimula la osteoclastogénesis al unirse a su receptor RANK (receptor del

activador del factor nuclear κ -B), y en consecuencia permite la expansión de la masa osteoclástica activa capaz de formar sitios de resorción ósea. En contraste, la osteoprotegerina (OPG) funciona como un receptor señuelo al unirse a RANKL, neutralizándolo e inhibiendo la diferenciación y supervivencia de los monocitos (precursores de los osteoclastos), bloquear la activación de los osteoclastos maduros e inducir su apoptosis, previniendo así la resorción ósea.^{93,94} Estas citocinas y sus receptores componen un sistema regulador muy importante del metabolismo óseo en el proceso de resorción y formación.

Al respecto, un estudio realizado en 83 mujeres con AR divididas en dos grupos tratados con la terapia tradicional, a uno de los cuales se le adicionó el consumo de aceite de pescado (1 g/día: 180 mg (EPA, 20:5 Ω 3) y 120 mg (DHA, 22:6 Ω 3), durante tres meses. La conclusión fue que la disregulación del *ratio* de los niveles solubles de RANKL/OPG puede estar implicada en la remodelación ósea en pacientes con AR, y que el aceite de pescado puede conferir un efecto antierosivo adicional al tratamiento.⁹⁵

En términos generales, el consumo de aceite de pescado disminuye la proliferación, la citotoxicidad mediada por células T, la actividad de células NK, la quimiotaxis de monocitos y macrófagos, además de suprimir la expresión de moléculas MHC, moléculas de adhesión y disminuir la producción de citocinas proinflamatorias (**figura 42-6**). Debe tomarse en cuenta para el análisis de los beneficios

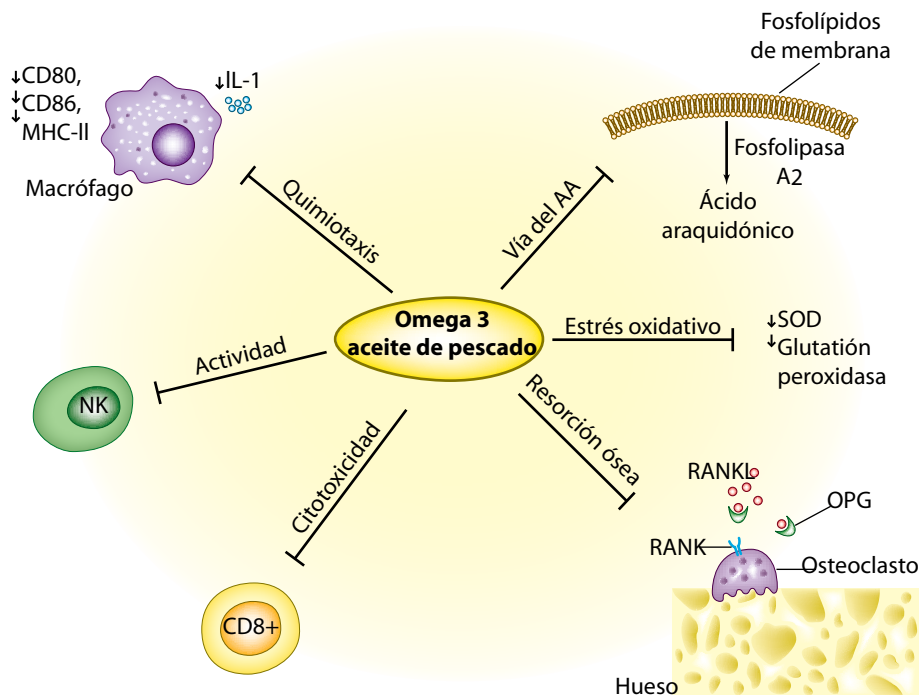


Figura 42-6. Efecto de omega-3 en el sistema inmunitario: beneficios en AR. En general, los ácidos grasos omega-3 disminuyen la quimiotaxis de monocitos, la expresión de MHC y citocinas por macrófagos, la actividad de células NK y de CD8+, el metabolismo del ácido araquidónico, el estrés oxidativo y la diferenciación y actividad de los osteoclastos.

terapéuticos de los ácidos grasos en AR la variedad de las formulaciones y dosis empleadas por los investigadores en los ensayos clínicos lo que, además de las características genéticas y ambientales particulares de las poblaciones estudiadas, pueden causar heterogeneidad de los resultados.

Probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que al ser ingeridos en cantidades adecuadas confieren beneficios a la salud del hospedero. Las especies utilizadas como nutraceuticos más comunes son *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, las cuales constituyen parte de la microbiota intestinal normal. Numerosos estudios han demostrado el efecto benéfico producido en el hospedero por parte de estas bacterias, al modular la flora intestinal, mantener la integridad de la barrera intestinal así como regular el sistema inmunitario asociado a mucosas.⁹⁶ Otra de las ventajas del empleo de estos nutraceuticos es la amplia variedad de presentaciones en que pueden ser adquiridos (cápsulas, tabletas, polvos, así como bebidas fermentadas).

Un probiótico debe cumplir con los siguientes requerimientos:

1. Ser capaz de adherirse a las células.
2. Excluir o reducir la adherencia de patógenos.
3. Ser capaz de persistir, multiplicarse, producir ácidos, peróxido de hidrógeno y bactericidas para inhibir el crecimiento de bacterias patógenas
4. Ser seguro: no invasivo, no carcinogénico, no patogénico.
5. Ser capaz de congregarse para formar una flora normal balanceada.⁹⁷

La cantidad adecuada de probióticos recomendada para alcanzar beneficios a la salud es de 5 billones de unidades formadoras de colonias (UFC) durante al menos cinco días.⁹⁸

Los probióticos modulan la respuesta inmunitaria en mucosas a través de distintas vías moleculares, como NF- κ B, que disminuye las respuestas proinflamatorias; la modulación de la actividad de PepT1; la reducción del número de linfocitos CD4⁺ intraepiteliales; la regulación a través de la vía del receptor tipo toll 9 (TLR9); la modulación de la apoptosis y proliferación a través de la señal de TLR2, así como de la vía de PPAR- γ . También se ha demostrado que los probióticos modulan la respuesta de las células Treg, que induce la secreción de IL-10 para antagonizar las respuestas proinflamatorias Th1.^{76,99}

La mayoría de los estudios clínicos o epidemiológicos han sido realizados con alimentos enriquecidos con probióticos, generalmente lactobacilos o bifidobacterias, y las evidencias indican actividad benéfica al prevenir infecciones entéricas y diarreas asociadas a antibióticos, además de problemas funcionales del intestino como estreñimiento y

síndrome del intestino irritable.¹⁰⁰ Además, un metaanálisis indica que una dieta rica en probióticos disminuye la concentración de colesterol total y LDL colesterol en plasma.¹⁰¹

En general, los pacientes con AR tratados con lactobacilos refieren un incremento en la sensación de bienestar o mejoría funcional; sin embargo, no se evidencian cambios en los parámetros de actividad de la enfermedad.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Otros estudios exponen que, al parecer, el tratamiento con lactobacilos favorece la disminución de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-12 y TNF- α , así como en la actividad de la enfermedad.¹⁰⁵

El mantenimiento de la tolerancia inmunológica en el intestino se debe en gran parte a las células dendríticas residentes. Estas células tienen la habilidad única de activar a células T vírgenes para su diferenciación a células T efectoras en respuesta a patógenos. En condiciones de homeostasis, estas células promueven respuestas celulares no inflamatorias, en su mayoría a través de la producción de IL-10 y TGF- β y la consecuente inducción de células Treg.¹⁰⁶

Se sugiere que los probióticos pueden incrementar la potencia de las células Treg al disminuir la apoptosis de las mismas, además de suprimir el ATP bacteriano, lo cual previene la diferenciación de las células Th-17. Los probióticos tienen un efecto directo en las células Treg al interferir con la degradación de NF- κ B; uno de los estudios demuestra que *Lactobacillus plantarum* es capaz de bloquear la función del proteasoma y de esta manera inhibir la degradación de NF- κ B, lo cual puede asociarse con supervivencia prolongada de las Treg.

El efecto protector de los probióticos depende de los receptores de reconocimiento de patrones como TLR2 y NOD2/CARD15 (familia de los receptores de tipo NOD/helicasa con dominio de reclutamiento de caspasas). Este último tiene un efecto directo en la supervivencia de las células Treg; inclusive, uno de los ligandos de NOD2, el muramil dipéptido, constituyente de la pared celular de probióticos, tiene la capacidad de reducir la muerte inducida por activación a través del receptor Fas.⁷⁶

Algunos estudios demuestran que la inducción de células Treg puede ocasionarse incluso sin necesidad de la presencia del probiótico vivo, ya que la administración subcutánea de oligonucleótidos con motivos CpG (citosina-fosfato-guanina) derivados de bacterias induce la generación de células CD4⁺FoxP3⁺.^{107,108} Además, de manera indirecta los probióticos potencian la diferenciación de células Treg, a través de TLR2/6, induciendo la acción de la enzima retinaldehído deshidrogenasa 2 (Raldh2), la cual participa en la conversión de los derivados de vitamina A en ATRA, que como se describió, es un metabolito que participa en la diferenciación de una subpoblación de células Treg, específica para cierto tejido, tanto en humanos como en ratones.¹⁰⁹

Otras enfermedades reumáticas autoinmunes

El síndrome de Sjögren es una enfermedad reumática autoinmune caracterizada por la infiltración de células inflamatorias (linfocitos T Y B) al tejido glandular, principalmente de la mucosa oral y ocular.¹¹⁰ La prevalencia en la población es desconocida pero se calcula que en centros de alta especialidad puede ser de 3 a 5%. Así que existe poca información respecto a la función de los inmunonutrientes en el síndrome de Sjögren. En estos pacientes no se encontró diferencia en los niveles séricos de vitamina D al compararlos con controles sanos; sin embargo, se encontró que niveles bajos de vitamina D correlacionaron con la presencia de neuropatía periférica y linfoma.

Debido a que los pacientes con síndrome de Sjögren tienen de 9 a 16 veces mayor riesgo de padecer linfoma no Hodgkin, comparados con la población sana, es importante determinar si la suplementación con vitamina D puede actuar como un factor protector.¹¹¹ Al respecto, un estudio reportó que la vitamina D y sus metabolitos mostraron aten-

nuar la expresión del VDR y tener un efecto antiproliferativo en líneas celulares de linfoma.¹¹²

Conclusiones

Los nutrientes y factores dietarios son importantes reguladores de la función inmunitaria, y posiblemente moduladores en autoinmunidad. Al respecto, el **cuadro 42-7** resume los principales nutrientes que influyen en la autoinmunidad. Las vitaminas D y A son potentes inmunomoduladores y pueden influir en el fenotipo de las enfermedades autoinmunes, principalmente en pacientes con LES y AR, cuya severidad se asocia con niveles bajos o deficiencia de dichas vitaminas.

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 pueden tener un efecto preventivo y coadyuvante en pacientes con AR. Sin embargo, se requieren futuros ensayos clínicos que evalúen el impacto real de los nutrientes en el inicio y la progresión de enfermedades autoinmunes y, por otro lado, discriminar aquellos factores dietarios (factor ambiente) que tienen un papel en la distribución geográfica de esas enfermedades.

Cuadro 42-7. Principales nutrientes que influyen en autoinmunidad.

Nutriente	Dosis/ indicación	Fuente alimentaria	Cantidad de fuente alimentaria/ suplemento para cubrir la dosis necesaria	Aplicación en patologías	Efecto
Vitamina D	800–1 000 UI/día	Huevo, leche, mantequilla, queso, salmón, atún enlatado, aceite de hígado de bacalao	1 yema de huevo; 2 tazas de leche (480 ml); 100 g de mantequilla; 8 rebanadas queso (total 100 g); 100 g de salmón; 200 g de atún en lata; 1 cucharada de aceite de hígado de bacalao	Disminuir la inflamación y proteinuria en pacientes con AR y LES	Antiinflamatorio, antioxidante
Vitamina E	500 mg/día	Aceite de pescado	Cápsulas de aceite de pescado; revisar etiqueta para cubrir la dosis	Tratamiento de enfermedades autoinmunes	Antiinflamatorio, antioxidante
DHA+EPA	3 g/día	Aceite de pescado	Cápsulas de aceite de pescado; revisar etiqueta para cubrir la dosis	Tratamiento de enfermedades autoinmunes	Antiinflamatorio
<i>L. casei</i>	10 ⁸ UFC/día	Cepas de probióticos	Cápsulas, polvo; revisar etiqueta para cubrir la dosis	Artritis reumatoide	Antiinflamatorio

Abreviatura: UFC, unidades formadoras de colonias.