

NUTRICIÓN Y SISTEMA INMUNE*

R.K. CHANDRA

ABSTRACT

La nutrición es un factor determinante en la respuesta inmune, siendo la malnutrición la causa más común de inmunodeficiencia en todo el mundo. La malnutrición calórico-proteica está asociada con una alteración de la inmunidad celular, fagocitosis, sistema del complemento, concentración de la IgA secretora y producción de citoquinas. Las deficiencias de un único nutriente también dan lugar a cambios en la respuesta inmune: hecho que se observa incluso cuando el estado deficitario es relativamente moderado. Dentro de los micronutrientes, el zinc, selenio, hierro, cobre, vitaminas A, C, E, B6 y ácido fólico tienen gran influencia en la respuesta inmune. La sobrealimentación y la obesidad también reducen la inmunidad. Los niños que presentan bajo peso al nacimiento tienen alterada la inmunidad celular de forma prolongada. Esta alteración puede revertir parcialmente si se les proporciona suplementación de zinc en la dieta. En personas de edad avanzada, la inmunidad alterada puede mejorar con una combinación de micronutrientes en cantidades moderadas. Estos hallazgos son de gran importancia en la salud pública.

Palabras clave: Malnutrición proteico-energética, inmunocompetencia, inmunidad celular, micronutrientes, niños con bajo peso al nacimiento, ancianos.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad está ampliamente aceptado el hecho de que la nutrición ejerce un papel muy importante en el desarrollo de la respuesta inmune. Estudios epidemiológicos y clínicos sugieren que cualquier deficiencia nutricional altera la inmunocompetencia e incrementa la susceptibilidad a padecer infecciones. Desgraciadamente en muchos países del Tercer Mundo es fácil encontrar factores que contribuyen a aumentar la susceptibilidad a la infección como son una pobre salubridad e higiene personal, hacinamiento, ingesta de agua y alimentos contaminados y en consecuencia una nutrición inadecuada. Desde principios de los años 70 se han llevado a cabo trabajos de investigación en los que se ha confirmado que la inmunidad deteriorada es un factor crítico íntimamente relacionado con la infección asociada a un estado de malnutrición. Sin embargo, este concepto no sólo se aplica a niños en países en desarrollo, sino también

* Conferencia pronunciada en la Real Academia de Doctores el 8 de noviembre de 2000.

a grupos de población de todas las edades procedentes de todo el mundo; entre ellos se incluyen ancianos, pacientes que sufren trastornos del comportamiento alimentario o con otro tipo de enfermedades, en los que la nutrición es un factor común que se encuentra alterado (1-13).

SISTEMA INMUNE

Se ha definido ya en excelentes revisiones una detallada descripción del sistema inmune y de sus alteraciones debido a inmunodeficiencias (14,15). Los mecanismos de resistencia que el huésped pone en marcha se basan fundamentalmente en dos líneas de defensa: inespecífica y específica contra un determinado antígeno. La inmunidad innata o inespecífica provee al organismo de la primera línea de defensa contra los microbios. Dentro de la inmunidad inespecífica participan la flora intestinal, barreras anatómicas (piel, mucosa, epitelio), sustancias secretoras (lisozima, moco y ácido gástrico), liberación de citoquinas, actuación de las células fagocíticas y el sistema del complemento, además de otros mecanismos puestos en marcha, como son la fiebre, alteraciones endocrinas, y bloqueo del hierro sérico y tisular, entre otros. Estas barreras de protección son las primeras en actuar ante la llegada de cualquier cuerpo extraño al organismo, están naturalmente presentes y no necesitan un contacto previo con el microorganismo invasor para actuar y retardar el establecimiento del proceso infeccioso.

Los mecanismos puestos en marcha por la inmunidad específica incluyen la actuación de las células B, productoras de anticuerpos así como de las células T. Estos mecanismos, al contrario que en el caso de la inmunidad inespecífica, son de tipo adaptativo o adquirido, es decir, necesitan haber tenido un contacto previo con el microorganismo o su determinante antigénico. La inmunidad específica es efectiva en especial para detener la expansión del proceso infeccioso y para eliminar el patógeno invasor. Estos dos tipos de defensa, inespecífica y específica, no actúan de manera separada e independiente, sino que por el contrario interactúan entre sí, con el objetivo común de erradicar la sustancia extraña y de este modo, evitar que se instale la infección en el organismo.

MALNUTRICIÓN PROTEICO-CALÓRICA

La atrofia linfoide es una característica de la malnutrición proteico-calórica (MPC). Tanto el tamaño como el peso del timo aparecen muy reducidos. Además, histológicamente hay una pérdida de la diferenciación corticomedular, el número de células linfoides descende y los corpúsculos de Hassall se alargan y degeneran, calcificándose incluso en algunas ocasiones (14, 15). También se ha observado que se produce una pérdida de células linfoides alrededor de los pequeños vasos sanguíneos esplénicos y en los nódulos linfáticos las áreas paracorticales dependientes del timo muestran una reducción importante de linfocitos.

En MPC la mayoría de los mecanismos de defensa del individuo están afectados. Así, la respuesta cutánea de hipersensibilidad retardada está marcadamente deprimida. No es difícil encontrar una situación de anergia ante la aplicación de una batería de distintos antígenos, incluso en deficiencias nutricionales relativamente moderadas. Sin

embargo, afortunadamente se ha podido observar que después de una terapia nutricional apropiada durante semanas o meses estas reacciones pueden restablecerse. Además, se produce una reducción de los linfocitos T maduros, aquellos totalmente diferenciados, debido en parte a una reducción de la actividad del factor tímico sérico. Por su parte, la actividad de la deoxinucleotidil transferasa leucocitaria se incrementa. La cantidad de células «helper» ($CD4^+$) está marcadamente reducida, lo que unido a una disminución moderada del número de células citotóxicas ($CD8^+$), da lugar a que el cociente $CD4^+/CD8^+$ sea más bajo que el que se observa en sujetos bien alimentados.

Existen multitud de estudios que muestran una reducción del número de células productoras de anticuerpos (linfocitos B), así como de la tasa de inmunoglobulinas segregadas en condiciones de malnutrición. Parece ser que este descenso es provocado fundamentalmente por la falta de colaboración de los linfocitos T con las células B en la puesta en marcha de los mecanismos de defensa ante la llegada del antígeno o sustancia extraña al organismo. Cuando se ha intentado realizar cultivos celulares con plasmas procedentes de sujetos malnutridos se ha encontrado que tanto la proliferación linfocitaria como la síntesis de DNA aparecen también disminuídas. Esto podría ser el resultado de la actuación de factores de inhibición junto con una deficiencia de nutrientes esenciales en el plasma del paciente malnutrido.

Sin embargo, curiosamente en MPC las respuestas de los anticuerpos séricos permanecen intactas, especialmente cuando la respuesta inmune no necesita la colaboración de los linfocitos T. No obstante, la afinidad de los anticuerpos se ha visto afectada en estas situaciones deficitarias. Así, en una exhaustiva previa revisión (Chandra y Newberne, 1977), donde se recogen más de 100 citas bibliográficas sobre la respuesta de los anticuerpos en individuos malnutridos, se pone de manifiesto que de toda la bibliografía consultada, 63% de los estudios muestran una depresión de la respuesta inmune humoral provocada por la malnutrición y de los trabajos realizados en humanos, 53% indican que la respuesta está deprimida. En este sentido, se ha encontrado que la concentración de IgA secretora (IgAs) es más baja después de la inmunización con vacunas virales, debido a que hay una reducción selectiva de esta inmunoglobulina para compensar el aumento en la secreción de IgM. Este hecho podría ocasionar consecuencias negativas en el ámbito clínico, como un incremento en el riesgo de sufrir septicemia, lo que se puede observar habitualmente en niños malnutridos.

La fagocitosis está también muy afectada en condiciones de déficit nutricional. El complemento es una opsonina esencial y tanto la concentración como la actividad de la mayoría de los factores del complemento están deprimidos. Se ha observado que se produce una ligera disminución de la actividad opsónica del plasma, y además la activación metabólica y la destrucción intracelular de la bacteria por los fagocitos se ven dañadas. Las citoquinas son moduladas por nutrientes y su participación resulta esencial en la instauración de ciertos mecanismos involucrados en el desarrollo de los procesos infecciosos. En trabajos recientes se ha encontrado también que la producción de determinadas citoquinas queda también afectada en MPC, especialmente las interleukinas (IL) 1, 2 y el interferon- γ . Además, la malnutrición altera la capacidad de los linfocitos T para responder adecuadamente a las citoquinas.

Todavía la literatura es escasa en cuanto al efecto de la malnutrición sobre la integridad de las barreras físicas, la calidad de las mucosas o sobre otras defensas de la inmunidad innata. Se ha observado que la concentración de lisozima desciende,

como resultado de una producción baja de monocitos y neutrófilos, dando lugar a un aumento de su eliminación por orina. Es conocido el hecho de que la adhesión de las bacterias a las células epiteliales es un paso esencial antes de que tenga lugar la invasión bacteriana y en consecuencia la instauración de la infección. En este sentido, se ha indicado como se produce un aumento del número de bacterias adheridas a las células epiteliales respiratorias en condiciones de MPC.

MICRONUTRIENTES

Los elementos traza y las vitaminas ejercen un papel importante en las vías metabólicas y se consideran esenciales para la integridad y el perfecto funcionamiento del sistema inmune. Las deficiencias aisladas de micronutrientes son raras con la excepción del hierro, la vitamina A y el zinc. Sin embargo, se ha observado que son capaces de complicar en mayor grado cualquier situación de MPC existente previamente y muchas enfermedades sistémicas. Además, la malnutrición en humanos es en general un síndrome compuesto de múltiples deficiencias de nutrientes. La gran importancia que se le ha dado al papel de las vitaminas y de los elementos traza sobre la inmunocompetencia ha sido gracias a los experimentos realizados en animales de laboratorio a los que se les han administrado dietas deficitarias en un sólo micronutriente. También en aquellos casos en los que se ha podido observar en el paciente un déficit nutricional en un único nutriente. Los efectos de micronutrientes sobre la respuesta inmune han sido revisados de forma detallada (11). Sería importante tener en cuenta 5 conceptos claves en relación con las consecuencias del déficit de micronutrientes sobre la inmunocompetencia del individuo: 1) las alteraciones de la respuesta inmune tienen lugar de forma temprana en el curso de una ingesta baja en un determinado micronutriente; 2) el grado de afectación del sistema inmune depende del tipo de nutriente involucrado, la gravedad del déficit, la presencia de una infección concomitante y la edad del sujeto; 3) cualquier alteración inmunológica es capaz de desarrollar un aumento del riesgo de infección y en consecuencia de la mortalidad; 4) es importante considerar el hecho de que la ingesta excesiva de determinados micronutrientes puede también afectar el sistema inmune y 5) las pruebas de inmunocompetencia son útiles para detectar cuales deben ser los niveles limitantes por encima y por debajo de la ingesta de los micronutrientes.

El zinc es un buen ejemplo para ilustrar el concepto de cómo el déficit de un único nutriente puede afectar al sistema inmune. Así, la deficiencia de zinc se asocia con atrofia linfóide, una respuesta de hipersensibilidad retardada cutánea disminuída, una reacción retardada a los injertos y una menor actividad de la hormona tímica. Se ha observado que los pacientes con acrodermatitis enterohepática presentan una alteración en la respuesta linfocitaria a fitohemaglutinina, reducción en la actividad de la timulina y disminución de la respuesta cutánea de hipersensibilidad. Todas estas características se han podido observar en animales de laboratorio además de un menor número de células esplénicas formadoras de anticuerpos y una actividad deteriorada de las células NK, la capacidad de digestión de las bacterias por los fagocitos está reducida así como la fagocitosis. El zinc está probablemente involucrado en la estimulación de la NADPH oxidasa a través de su papel como cofactor para la fosfolipasa A2 o para la fosfolipasa C. Este mineral puede estabilizar el ácido araquidónico contra la oxidación que pueden causar los complejos del hierro. Los compuestos del zinc pueden reaccionar con oxígeno, generando productos muy tóxicos para los patógenos invasores. La curación de

las heridas puede estar también dañada cuando existe una deficiencia de zinc. La deficiencia en este elemento también incrementa la morbilidad y mortalidad de animales frente a distintos microorganismos, entre los que se pueden incluir *Enterovirus coxsachie B* y *Listeria monocytogenes*. La carencia de zinc promueve el establecimiento de nemátodos y altera las características de su expulsión desde el intestino aunque la curación espontánea no se ve afectada.

Todavía es necesario llevar a cabo más trabajos relacionados con la deficiencia de zinc y el deterioro de las funciones de linfocitos y fagocitos. Se ha observado que un ligero exceso en la ingesta de determinados nutrientes, como en el caso del zinc, podría estar asociado con una mejoría de la respuesta inmune. También se sabe en la actualidad que casi todos los nutrientes administrados en cantidades superiores a un determinado umbral pueden reducir la respuesta inmune. Esto ha sido demostrado con el zinc para la función fagocítica y linfocitaria. Los mecanismos de esta inmunotoxicidad no son claros.

PERSONAS DE EDAD AVANZADA

Cada vez existe un mayor interés en conocer mejor los efectos que la ingesta dietaria y el estado nutricional tienen sobre la inmunidad y el riesgo de enfermedad en los sujetos de edad avanzada. El patrón de enfermedad observado en los ancianos sugiere que la respuesta inmune se deprime a medida que avanza la edad por lo que se produce una mayor susceptibilidad en este grupo de población a sufrir un proceso infeccioso. Debido precisamente a la unión tan estrecha que tiene el sistema inmune con otros sistemas del organismo, cualquier cambio que se produzca en la inmunocompetencia puede influir además sobre otras funciones orgánicas. A medida que aminora la capacidad del sistema inmune, aumenta la incidencia de contraer infecciones, cancer, enfermedades autoinmunes. Parece ser que la manipulación celular y molecular, incluyendo el aporte nutricional, para prevenir o enlentecer la depresión de la función inmune, podría retardar la instauración o descender la gravedad de cualquier patología que estuviera asociada a la edad.

Recientemente, el punto de mira se está dirigiendo a los cambios que tienen lugar en la respuesta inmune como consecuencia del envejecimiento. Se ha puesto de manifiesto que con la edad se reduce el número de células pluripotentes con capacidad para colonizar los espacios linfoides periféricos y que posteriormente madurarían en células inmunocompetentes. La capacidad de las células madre procedentes de médula ósea para llevar a cabo la proliferación clonal descende, así como la producción de células B y tímicas precursoras. Se produce pues una restricción en la cinética celular que puede ser crítica para conseguir una respuesta efectora ante una situación de estrés, como es la que tiene lugar cuando se instaura un proceso infeccioso en el organismo.

En personas de edad avanzada, la respuesta cutánea de hipersensibilidad retardada a antígenos fúngicos y bacterianos se encuentra reducida. Anergia y linfopenia son de importancia significativa en estas personas. El número de linfocitos T circulantes está ligeramente disminuído. El número de células CD4+ está disminuído mientras que el número de células CD8+ se ha encontrado en diferentes estudios, inalterado, disminuído o aumentado. Alteraciones funcionales asociadas con estos cambios incluyen disminución en la proliferación linfocitaria a mitógenos y antígenos, en la producción del

factor inhibidor de la migración de macrófagos, de interleukina 2, y en la actividad de las células NK. Se produce también un importante descenso en la actividad de la timulina así como una disminución en la IgG sérica y un aumento en la IgA sérica. Generalmente la respuesta primaria de anticuerpos se encuentra disminuída, pero el título de anticuerpos tras inmunización es comparable en jóvenes y ancianos.

La producción de anticuerpos por las células B requiere para determinados antígenos la colaboración de las células T. En los ancianos la respuesta de anticuerpos frente a estos antígenos está reducida y la afinidad del anticuerpo puede estar también disminuída. Los leucocitos porlimorfonucleares de individuos ancianos tienen menor capacidad de migración. La entrada de microorganismos se encuentra ligeramente disminuída y esto ha sido atribuído a la mayor rigidez de la membrana celular.

Se han observado deficiencias nutricionales en al menos un tercio de la población de edad avanzada en países industrializados. Hay que tener en cuenta que algunos ancianos tienen un alto riesgo de padecer un estado de malnutrición, como aquellos que están físicamente aislados, los que viven sólos, en especial los que han perdido recientemente un familiar, los que están aislados socialmente, aquellos que sufren trastornos sensoriales o mentales, o tienen alguna enfermedad sistémica crónica, los que son muy pobres o tienen una edad extremadamente avanzada. Una disminución de la ingesta energética total da lugar a un consumo inadecuado de ciertos nutrientes esenciales. Esto hay que unirlo además al hecho de que en muchas ocasiones los ancianos presentan una malabsorción y muy frecuentemente están ingiriendo determinados fármacos con los que puede haber una interacción con ciertos nutrientes, lo que también puede dañar una adecuada absorción de los mismos.

La evaluación simultánea del estado nutricional y de la respuesta inmune ha sugerido que la inmunidad alterada del anciano puede deberse en parte a deficiencias nutricionales asociadas. Estudios recientes han intentado corregir estas deficiencias nutricionales y han examinado los efectos de estas intervenciones sobre la respuesta inmune (1). En general, la suplementación con cantidades extra de energía o con varios micronutrientes o dosis moderadas de un único nutriente llevan consigo una mejoría en la respuesta inmune. En algunos estudios, esto fue asociado con una reducción en el número de infecciones.

CONCLUSIONES

La relación entre la nutrición y la inmunidad ha llevado a importantes aplicaciones a nivel de la práctica clínica. Entre estas se incluye el uso de técnicas inmunológicas como índices pronósticos en pacientes quirúrgicos y el uso de métodos inmunológicos para evaluar el estado nutricional (13) y para juzgar la adecuación de la terapia nutricional y la eficacia en la vacunación. Por último, el estudio en este campo ha permitido el desarrollo de nuevos diseños de fórmulas infantiles con ingredientes selectivos en cantidades específicas; se ha observado que estas fórmulas disminuyen el riesgo de infección en modelos animales y en humanos inmunocomprometidos (1). Estudios sobre nutrición e inmunidad son de crucial importancia para todo los ámbitos relacionados con la salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chandra RK. Nutrition, immunity and infection: from basic knowledge of dietary manipulation of immune responses to practical application of ameliorating suffering and improving survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:14304-7.
2. Chandra RK. 1990 McCollum Award Lecture. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1087-101.
3. Scrimshaw NS, Taylor CE, Gordon JE. Interactions of nutrition and infection. Monograph. Geneva: WHO, 1968.
4. Anonymous. This week's citation classic. *Curr Contents* 1987;30:15.
5. Chandra RK, Newberne PM (eds). Nutrition, immunity, and infection: mechanisms of interactions. New York: Plenum, 1977.
6. Suskind R, ed. Malnutrition and the immune response. New York: Raven Press, 1977.
7. Keusch GT, Wilson CS, Waksal SD. Nutrition, host defenses, and the lymphoid system. *Arch Host Defense Mech* 1983;2:275-359.
8. Gershwin ME, Beach RS, Hurley LS. Nutrition and immunity. New York: Academic Press, 1984.
9. Watson RR, ed. Nutrition, disease resistance, and immune function. New York: Marcel Dekker, 1984.
10. Beisel WR. Single nutrients and immunity. *Am J Clin Nutr* 1982;35:417-68.
11. Bendich A, Chandra RK, eds. Micronutrients and immune functions. New York. New York Academy of Sciences, 1990.
12. Chandra RK, ed. Nutrition and immunology. St John's, Canada: ARTS Biomedical, 1992.
13. Sarchielli P, Chandra RK. Immunocompetence methodology. In: Fidanza F, ed. Nutritional status assessment. London: Chapman and Hall, 1991;425-45.
14. Roitt IM, Brostoff J, Male D (eds). Immunology. Harcourt Brace. London, 1997.
15. Chandra RK, ed. Primary and secondary immunodeficiency disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1983.