

INMUNOMODULACIÓN E INMUNONUTRICIÓN

John Apaza, Dunia Calderón



RESUMEN

El estrés y la injuria influyen sobre el sistema inmune, y las interacciones entre los mediadores de la inflamación juegan un rol crucial en el control de la respuesta inmune. La inmunomodulación intenta mejorar la fase hiperinflamatoria temprana del trauma o choque. Se realiza una revisión de los estudios clínicos y mecanismos inmunes del apoyo nutricional perioperatorio de suplementos inmunopotenciadores, como arginina, ácidos grasos omega-3 y ácido ribonucleico (ARN), los cuales pueden contrarrestar las alteraciones de la respuesta inflamatoria, el sistema inmune y función de barrera intestinal, en forma efectiva y temprana. Se concluye que la única estrategia disponible para el clínico es la inmunonutrición, que debería ser fuertemente considerada como una ventaja racional para modular no sólo la respuesta inmune e inflamatoria, sino también todos los mecanismos de defensa del hospedero.

Palabras clave: Inmunomodulación; Inmunonutrición; Nutrición enteral; Postoperatorio.

Ginecol Obstet (Perú) 2002; 48: 46-50

SUMMARY

Stress and injury influence the immune system, and inflammatory mediators interactions play an important role in the immune response control. The immunomodulation tries to improve trauma or shock hyperinflammatory early phase. We reviewed the clinical studies and immune mechanisms of nutritional perioperative support of immuno-enhancing supplements such as arginine, omega-3 fatty acids and ribonucleic acid (RNA) that may effectively and early counteract inflammatory response, immune system and intestinal barrier function alterations. We consider that the clinician's only available strategy is immunonutrition and it should be strongly considered as a rational advantage to modulate both the immune and inflammatory responses, and host defense mechanisms.

Key words: Immunomodulation; Immunonutrition; Enteral nutrition; Postoperative.

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa

Correspondencia: John Apaza

Moyobamba 123 Urb. San Martín de Socabaya. Arequipa. E-mail: john_apaza@hotmail.com

Las complicaciones postoperatorias están asociadas a una tasa alta de mortalidad y son mucho más frecuentes en sujetos con un deficiente estado nutricional que en aquellos que no presentan alteraciones. Existe una estrecha relación entre estado inmunitario y estado nutricional. Por este motivo es necesario detectar y corregir la desnutrición proteinoenergética antes de la intervención.¹

El organismo responde al estrés mediante una "respuesta adaptativa". Los efectores de esta respuesta son la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la neurona autonómica del locus ceruleus -noradrenalina del hipotálamo y del tallo cerebral. Estos regulan las actividades del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y el sistema nervioso simpático sistémico/suprarrenomedular, respectivamente. La activación de ambos ejes produce un aumento sistémico de glucocorticoides y catecolaminas, los cuales actúan concertadamente para mantener la homeostasis. Los glucocorticoides



suprimen la producción del principal inductor de respuesta célula T de ayuda para la inflamación/inmunidad celular (Th1), interleuquina 12 (IL-12), *in vivo* y *ex vivo*. Sin embargo, no alteran la producción de IL-10 por los monocitos, una potente citoquina antiinflamatoria. Recientemente² se ha demostrado que la noradrenalina y la adrenalina inhiben la producción de IL-12 y potencian la producción de IL-10. Este efecto es mediado por beta-adrenoreceptores. En pacientes críticamente enfermos, inicialmente el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal es estimulado y posteriormente la hipófisis anterior es deprimida. Sin embargo, los niveles plasmáticos de cortisol se mantienen, independientemente a la caída de los niveles de corticotropina. A pesar de ello, algunos pacientes desarrollan insuficiencia suprarrenal aguda y podrían beneficiarse del reemplazo de glucocorticoides exógenos. Identificar estos pacientes, a menudo, es difícil.³ La respuesta metabólica a la injuria⁴ está determinada por el catabolismo de proteínas y puede progresar a una respuesta hipercatabólica o "autocanibalismo". La resistencia a la insulina es un patrón de respuesta metabólica después de una cirugía electiva y trauma.⁵

En pacientes con gran injuria traumática⁶ la inmunidad celular suprimida está asociada con una producción disminuida de interferón gama (IFN- γ), IL-12 y una producción aumentada de IL-10, característicos de un patrón de respuesta células T de ayuda para las respuestas de anticuerpos (Th2).

En la patogénesis del choque endotóxico, las citoquinas proinflamatorias -como IL-1 β , factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IFN- γ , factor activante plaquetario (PAF) y los lipopolisacáridos (LPS)- participan en la respuesta inflamatoria, al inducir a la sintetasa del óxido nítrico inducible (iNOS) para la síntesis de óxido nítrico (NO). Las interacciones entre los mediadores pro y antiinflamatorios juegan un rol crucial en el control de la respuesta inmune adecuada contra la infección. La falta de balance provocará en el paciente una respuesta proinflamatoria masiva o una inmunosupresión refractaria.⁷ La estrategia terapéutica para el tratamiento de la sepsis está basada en la patogénesis molecular del choque séptico y la falla multiorgánica; los ensayos clínicos han intentado bloquear los efectos del LPS y las citoquinas, pero con muy limitado éxito.⁷

La inmunomodulación intenta mejorar la fase hiperinflamatoria temprana del traumatismo o choque. Al mismo tiempo, la recuperación del paciente debería ser tratada con medidas inmunopotenciadoras. Por lo tanto, la inmunomodulación debería prevenir la sobreactivación de linfocitos, macrófagos, granulocitos y células endoteliales.⁸ Esta intervención debería tener los siguientes objetivos:

1. Evitar la excesiva estimulación de macrófagos por endotoxinas circulantes o exotoxinas.
2. Lograr la limitación, en corto tiempo (<72 h), de la respuesta inflamatoria de las células inmunocompetentes.
3. Reactivar la inmunidad mediada por células inmediatamente a la "inmunoparálisis" postraumática.

Los investigadores reconocen que la respuesta inflamatoria dentro del intestino y la pérdida de la integridad funcional de la mucosa intestinal secundaria a isquemia y reperfusión pueden tener consecuencias sistémicas.⁸ Estudios experimentales⁹ han documentado alteraciones significativas en el tejido linfoide asociado al intestino (GALT), en modelos animales de traumatismo tisular y choque hemorrágico. El GALT está constituido por las placas de Peyer, ganglios linfáticos mesentéricos, linfocitos de la lámina propia e intraepiteliales. Los cambios en la respuesta inmune del GALT pueden contribuir a la disfunción de la mucosa intestinal y una susceptibilidad incrementada a sepsis de origen intestinal después de la lesión traumática. Se encontró también que el GALT desaparece cuando no hay alimentación enteral y se restaura rápidamente con la administración de nutrientes a través del tracto gastrointestinal. Debido a que el GALT es la fuente de linfocitos que secretan inmunoglobulina A (IgA), el cual es responsable de la inmunidad de mucosas en todo el cuerpo, incluyendo la vía respiratoria, es fácil deducir que la alteración del GALT por el uso exclusivo de la nutrición parenteral en pacientes críticamente enfermos podría conducir a una deteriorada resistencia a microorganismos en la vía respiratoria, a menudo el primer órgano que participa en una cadena que conduce al síndrome de disfunción multiorgánica. El mayor beneficio de la alimenta-



ción enteral sería la restauración del GALT, el cual contribuye a la formación de barrera intestinal.

En un estudio, Kudsk y col.¹⁰ seleccionaron al azar pacientes con traumatismo a una dieta inmunopotenciadora versus una dieta control y encontró complicaciones infecciosas en 6% de los pacientes que recibieron dietas inmunopotenciadoras, y en los pacientes controles 41%. La estancia hospitalaria, la terapéutica antibiótica y el desarrollo de abscesos intraabdominales fueron más bajos en los pacientes que recibieron las dietas inmunomoduladoras. Este resultado clínico se reflejó también en un menor costo hospitalario. Weimann y col.¹¹ documentaron que pacientes con traumatismo que recibieron dietas enterales inmunopotenciadoras cursaron significativamente con menores días de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) ($8,3 \pm 6,3$ días vs. $13,3 \pm 6,7$ días) y puntuaciones de falla multiorgánica (MOF) significativamente más bajas.

En otro estudio prospectivo, Chuntrasakul y col.¹², alimentando durante 14 días a pacientes con traumatismo severo, quemados y cáncer a base de una fórmula inmune compuesta de arginina, glutamina y ácidos grasos omega-3, encontraron una mejora en los parámetros nutricionales vistos a los 7 y 14 días; un incremento significativo en todos los casos de la cuenta de leucocitos, CD4+ (marcador de superficie que expresa la mayoría de linfocitos T colaboradores), CD8+ (marcador de superficie que expresa la mayoría de linfocitos T citolíticos), C3 (glucoproteína que desempeña un papel crucial en la activación del complemento), IgG, IgA; la proteína C reactiva disminuyó significativamente al séptimo día del postoperatorio. En otro estudio¹³, se administró perioperativamente -7 días en el preoperatorio y 8 días en el posoperatorio- una dieta suplementada con arginina, ácidos grasos omega-3 y ARN a pacientes con cáncer de estómago y colon. Se demostró un incremento significativo de las concentraciones de prealbúmina y proteína enlazante de retinol, además de mejorar la inmunidad celular y la síntesis de proteínas de vida media corta, en relación con el grupo control. Senkal y col.¹⁴ reportaron que la inmunonutrición postoperatoria temprana significativamente redujo las complicaciones posquirúrgicas ocurridas después del quinto día postoperatorio. Estos es-

tudios sugieren que la inmunonutrición postoperatoria, para ser efectiva, necesita una adecuada dosis y tiempo de administración.

Una óptima situación debería garantizar concentraciones suficientes de nutrientes inmunopotenciadores antes de la cirugía, es decir en el preoperatorio. La ventaja de este tratamiento ha sido demostrado en varios estudios.¹⁵⁻¹⁸ La suplementación en el preoperatorio con inmunonutrientes evitó la caída de la fagocitosis, el número absoluto de linfocitos circulantes y la tasa CD4/CD8, y efectivamente moduló la síntesis de leucotrienos.^{19,20} La administración de carbohidratos en lugar del ayuno nocturno preoperatorio ha demostrado que reduce la resistencia a la insulina en el postoperatorio y la estadía hospitalaria en el 20%, aproximadamente, después de la cirugía electiva. En estas condiciones, el bienestar del paciente mejora antes y después de la cirugía.⁵

En la respuesta metabólica a la injuria, la glutamina proporciona, en un tercio, la fuente de nitrógeno para la función de órganos vitales, reparación de las heridas y potencia las defensas del huésped.⁴ La glutamina y los nucleótidos ejercen un efecto directo sobre la proliferación de linfocitos e indirectamente sobre el estado antioxidante.²¹

Los ácidos grasos omega-3 tienen propiedades antiinflamatorias e inmunoestimuladoras, modulando la síntesis y liberación de eicosanoides.^{18,22} La suplementación con aceite de pescado bajó las tasas de infección postoperatorias y redujo la estancia hospitalaria de pacientes quirúrgicos. Se cree que los ácidos grasos omega-3 disminuyeron la formación de leucotrieno B₄ (LTB₄) y tromboxano A₂ (TXA₂) en pacientes con sepsis, debido a una mejora en la perfusión de la microcirculación y disminución de la acidosis láctica.²³ Estos lípidos tienen influencia sobre la estabilidad y fluidez de la membrana, movilidad celular, formación de receptores, activación de las vías de señalización intracelular, directamente o a través de la formación de eicosanoides, expresión génica y diferenciación celular. En general, los eicosanoides formados de los ácidos grasos omega-3 son mucho menos potentes en causar respuestas biológicas que aquellos formados de los ácidos grasos omega-6, incluyendo estimulación de la producción de citoquinas y respuestas inflamatorias.



En varios estudios bien controlados, el consumo de ácidos grasos omega-3 redujo la enfermedad cardiovascular, incluyendo arritmias e hipertensión, protección de la enfermedad renal, mejoría de la artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, redujo los episodios de rechazo y protección de la infección.²⁴

Otro componente clave de la dieta suplementada es la arginina y sus efectos sobre el sistema inmune se muestra en la Tabla. Ejerce importantes funciones metabólicas²⁵, algunas de ellas mediadas por la vía L-arginina-NO. La arginina ha sido identificada como el único precursor del óxido nítrico (NO) y tiene un efecto modulador sobre la mayoría de células del sistema inmune.²⁶ A bajas dosis, el NO potencia la mitogénesis de las células T, y a altas dosis cumple una función inhibitoria. Aún cuando la arginina facilita la fagocitosis, tanto la arginina y el NO atenúan la adherencia del neutrófilo.²⁷ Los macrófagos parecen estar en el centro del metabolismo del NO en el sistema inmune. Ellos son los productores primarios de iNOS y NO en respuesta al estímulo inflamatorio.²⁸ La actividad iNOS en macrófagos ha sido relacionada a mecanismos de destrucción intracelular de bacterias y parásitos.^{29,30} El NO contribuye a la transformación de las células Th1 hacia el fenotipo Th2 y está acompañado por una disminución de las citoquinas proinflamatorias, con un incremento en la producción de IL-4 y IL-10.^{31,32} La producción del NO por el iNOS depende de la disponibilidad extracelular de arginina y la arginina intracelular intercambiable puede no ser suficiente para una producción prolongada de NO y, por lo tanto, activar mecanismos de transporte de membrana para arginina.³³

Braga y col.¹⁹ encontraron que la administración perioperatoria de dietas enriquecidas condujo a un incremento de los niveles plasmáticos de NO al primer y cuarto día de la cirugía. La administración de arginina antes y después del traumatismo¹⁷ mejoró la supervivencia del paciente, potenciando el recambio bacteriano intestinal en pacientes con sepsis, y este efecto fue revertido cuando se administró inhibidores del NO. También la arginina incrementa la respuesta alogénica y mitogénica del linfocito, la citotoxicidad de las células citocidas naturales (NK) y la producción de la IL-2.³⁴

De forma similar a la suplementación de arginina, la restricción en la dieta de nucleótidos ha demostrado que disminuye la mitogénesis del linfocito, la respuesta a los antígenos alogénicos, la respuesta de hipersensibilidad retardada y la supervivencia prolongada a los injertos.³⁴

La administración perioperatoria de inmunonutrientes podría contrarrestar las alteraciones de la respuesta inflamatoria, inmune y función de barrera intestinal en forma efectiva y temprana.^{12,13,35} Sin embargo, estos beneficios son controvertidos en pacientes bien nutridos³⁶, mientras que en pacientes críticamente enfermos no afecta la mortalidad, pero sí mejora la morbilidad.^{37,38} Un factor importante es el estado antioxidante y el antecedente genético del paciente. Datos preliminares sugieren que no todos los genotipos son igualmente sensibles a los efectos de la inmunonutrición.²¹ En humanos, un estudio ha sugerido que el estado nutricional perioperatorio es más importante para la cicatrización de las heridas que el estado nutricional total. Estos datos demuestran un beneficio definido, aún cuando la deprivación nutricional postoperatoria sea de corto tiempo.³⁹ En la sepsis, la terapia nutricional y sus complicaciones pueden afectar la incidencia y curso de la sepsis.⁴⁰ Sin embargo, se reportó que la inmunonutrición no tenía beneficio o aún había desventaja en pacientes con sepsis severa, falla multiorgánica y choque. En estas condiciones severas, se creyó que la inflamación sistémica podría ser indeseablemente intensificada por arginina y ácidos grasos no saturados, afectando directamente la defensa celular y respuesta inflamatoria. Por lo tanto, sería recomendable tener precauciones al administrar sustratos inmunopo-

Tabla. Efectos inmunes de la arginina

Acción	Animales	Humanos
• Respuesta mitogénica del linfocito		
– En salud	Sí	Sí
– Injuria / estrés	Sí	Sí
• Rechazo de injertos	Sí	NR
• Citotoxicidad tumoral <i>in vitro</i>	Sí	Sí
• Respuesta antitumoral <i>in vivo</i>	Sí	NR
• Supervivencia en sepsis	Sí	NR
NR: No realizado		



tenciadores a los pacientes que sufren de una gran respuesta inflamatoria sistémica, porque la podría agravar.⁴¹

Finalmente, se puede concluir que la inmunomodulación está aún bajo intensa investigación, aunque se puede especular que la inmunomodulación combinada resultaría más beneficiosa que el uso de un solo agente. La única estrategia disponible para el clínico en pacientes con injuria / traumatismo es la inmunonutrición, que debería ser fuertemente considerado como una ventaja racional para modular no sólo la respuesta inmune e inflamatoria, sino también los mecanismos de defensa del huésped en todos sus aspectos; aparte de mejorar el pronóstico y reducir las complicaciones en pacientes críticos sujetos a agresión traumática, quirúrgica o sepsis. La inmunonutrición debería ser empezada tempranamente para un óptimo efecto benéfico, preferiblemente por vía enteral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cervera P. Dietética en Cirugía. En: Cervera P, Chapés J, Rigolfas R. Alimentación y Dietoterapia. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana Editores, SA; 1999:335-46.
2. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, Th1/Th2 patterns. Pro/Anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *TEM* 1999;10(9):359-68.
3. Lavery GG, Glover P. The metabolic and nutritional response to critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2000;6(4):233-8.
4. Wilmore DW. The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury. *J Nutr* 2001;131:2543-95.
5. Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate nutrition: an uptake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4(4): 255-9.
6. O'Sullivan ST, et al. Mayor injury leads to predominance of the T helper-2 lymphocyte phenotype and diminished interleukin-12 production associated with decreased resistance to infection. *Ann Surg* 1995;222:482-90.
7. Karima R, et al. The molecular pathogenesis of endotoxic shock and organ failure. *Molec Med Today* 1999; March: 123-32.
8. Napolitano LM, et al. Immune dysfunction in trauma. *Surg Clin N Am* 1999;79(6):1385-416.
9. Xu YX, et al. Mechanism of intestinal mucosal dysfunction following trauma-hemorrhage: Increased apoptosis associated with elevated Fas expression in Peyer's patches. *J Surg Res* 1997;70:55-60.
10. Kudsk KA, et al. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets following severe trauma: An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg* 1996;224:531-43.
11. Weimann A, et al. Influence of arginine, omega-3 fatty acids and nucleotide-supplemented enteral support on systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure in patients after severe trauma. *Nutrition* 1998;14:314-20.
12. Chuntrasakul C, et al. Metabolic and immune effects of dietary arginine, glutamine and omega-3 fatty acid supplementation in immunocompromised patients. *J Med Assoc Thai* 1998;81(5):334-43.
13. Gianotti L, et al. A prospective randomized clinical trial on perioperative feeding with an arginine, omega-3 fatty acid, and RNA enriched enteral diet. Effect on host response and nutritional. *JPEN* 1999;23(6):314-20.
14. Senkal M, et al. Early postoperative immunonutrition: Clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997;25:1489-96.
15. Senkal M, et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. *Arch Surg* 1999;134(12):1309-16.
16. Effect of different combinations of dietary additives on bacterial translocation and survival in gut-derived sepsis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995;19:319-25.
17. Gianotti L, et al. Arginine-supplemented diets improve survival in gut-derived sepsis and peritonitis by modulating bacterial clearance: The role of nitric oxide. *Ann Surg* 1993;217:644-54.
18. Gianotti L, et al. Dietary fatty acids modulate host bactericidal response, microbial translocation and outcome following blood transfusion and thermal injury. *Clin Nutr* 1996;15:291-6.
19. Braga M, et al. Gut function and immune and inflammatory responses in patients perioperatively fed with supplemented enteral formulas. *Arch Surg* 1996;131:1257-64; discussion 1264-5.
20. Wachtler P, et al. Influence of a preoperative enteral supplementation on functional activities of peripheral leukocytes from patients with major surgery. *Clin Nutr* 1995;14:275-82.
21. Grimble RF. Nutritional modulation of immune function. *Proc Nutr Soc* 2001;60(3):389-97.
22. Kenler AS, et al. Early feeding in postsurgical cancer patients. Fish oil structured lipid-based polymeric formula versus a standard polymeric formula. *Ann Surg* 1996;223:316-33.
23. Heller A, Koch T. Immunonutrition with omega-3-fatty acids. Are new anti-inflammatory strategies in sight?. *Zentralbl Chir* 2000;125:123-36.
24. Alexander JW. Immunonutrition: the role of omega-3 fatty acids. *Nutrition* 1998;14(7-8):627-33.
25. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric-oxide pathway. *New Engl J Med* 1993;329:2002-12.
26. Efron D, Barbul A. Role of arginine in immunonutrition. *J Gastroenterol* 2000;35(Suppl-XII):20-3.
27. Efron D, Barbul A. Modulation of inflammation and immunity. *Clin Nutr Metab Care* 1998; 1:531-8.
28. Albina J, et al. Macrophage activation by culture in an anoxic environment. *J Immunol* 1995; 155:4391-6.
29. Norris K, et al. Enhancement of macrophage microbicidal activity: supplemental arginine and citrulline augment nitric oxide production in murine macrophages and promote intracellular killing of *Trypanosoma cruzi*. *Infect Immun* 1995;63:2793-6.
30. Arias M, et al. Inhibition of virulent *Mycobacterium tuberculosis* by Bcg(r) and Bcg(s) macrophages correlates with nitric oxide production. *J Infect Dis* 1997;176:1552-8.
31. Benbernou N, et al. Differential regulation of INF-gg, IL-10 and inducible nitric oxide synthase in human T cells by cyclic AMP-dependent signal transduction pathway. *Immunol* 1997;91:361-8.
32. Chang R, et al. Nitric oxide increased interleukin-4 expression in T lymphocytes. *Immunol* 1997; 90:364-9.
33. Cendan J, et al. Inflammatory mediators stimulate arginine transport and arginine-derived nitric oxide production in a murine breast cancer cell line. *J Surg Res* 1996;60:284-8.
34. Daly JM. Specific nutrients and the immune response: From research to clinical practice. *J Crit Care Nutr* 1995;2:24-9.
35. Culebras-Fernandez JM, et al. Nutrition in the surgical patient: immunonutrition. *Nutr Hosp* 2001;16(3): 67-77.
36. MacFie J, et al. Oral dietary supplements in pre- and postoperative surgical patients: a prospective and randomized clinical trial. *Nutrition* 2000;16:723-8.
37. Atkinson S, Sieffert E, Bihari D. A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. *Guy's Hospital Intensive Care Group. Crit Care Med* 1998;26:1164-72.
38. Hielal DK, et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001;286:944-53.
39. Windsor JA, et al. Wound healing response in surgical patients: recent food intake is more important than nutritional status. *Br J Surg* 1988;75:135-7.
40. Hawker FH. How to feed patients with sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2000;6(4):247-52.
41. Suchner U, Kuhn KS, Furst P. The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 2000;59(4):553-63.