

El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

Inmunonutrición y cáncer

Brenda Lorena Rubio-Anguiano,^{*} Sofia Margarita Chavarria-Bravo,^{**}
 Arnulfo Hernán Nava-Zavala,^{**,+} Benjamín Rubio-Jurado^{**,***}

RESUMEN. El estado nutricional está vinculado a la dieta y a los mecanismos del sistema inmune. Las deficiencias nutricionales alteran la respuesta inmune por una reducción de la calidad en la respuesta de linfocitos T y B y mecanismos como la fagocitosis, reducción en la producción de citocinas y componentes del sistema del complemento y afectan la recuperación en infecciones y cicatrización. La relación que existe entre la respuesta inmune y el estado nutricional se aprecia claramente en estados de malnutrición, como marasmo y kwashiorkor. La optimización de la nutrición ayuda al sistema inmune en la reparación de heridas. El mantenimiento de la función del sistema inmune requiere la participación de vitaminas liposolubles, las vitaminas hidrosolubles, minerales y ácidos grasos. Conclusiones. Se requiere mejorar la comprensión de los mecanismos de acción específicos y las vías de señalización involucradas. La desnutrición aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad. Es necesario evaluar la exacta contribución de inmunonutrición en los programas de recuperación postoperatoria. Establecer el beneficio en los pacientes en relación con el órgano afectado, tipo de tumor, en los tratamientos neoadyuvantes utilizados en la oncología. El sistema para detectar la malnutrición debe ser simple y reproducible. Identificar los pacientes con malnutrición o en riesgo de la desnutrición puede disminuir las complicaciones, principalmente en pacientes con cáncer.

Palabras clave: Inmunonutrición, cáncer, respuesta inmune.

ABSTRACT. *Nutritional status is linked to diet and immune system mechanisms. Nutritional imbalance may relate to impaired immune response by low quality T and B cells responses, such as phagocytosis, cytokine production, increasing risk to infections and deficient tissue repair processes. The maintaining of immune system well functioning requires liposoluble and hydrosoluble vitamins, minerals and fatty acids.*

ABREVIATURAS

MHC = Complejo principal de histocompatibilidad
 TGF- β = Factor de crecimiento transformante beta
 VDR = Receptor de vitamina D

INF- γ = Interferón gamma
 TNF- α = Factor de necrosis tumoral alfa
 ROS = Especies reactivas derivadas del oxígeno (Reactive Oxygen Species)
 NF-kB = Factor nuclear kappa B

* Escuela de Medicina. Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey, Campus Guadalajara.

* Programa Internacional Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara.

** Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE, HE, CMNO, IMSS.

*** Servicio de Hematología, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Especialidades (HE), Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Correspondencia:

Dr. en C. Benjamín Rubio Jurado

Departamento Clínico de Hematología, División de Onco-Hematología. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. UMAE Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS. Belisario Domínguez No. 1000, Col. Independencia, 44340, Guadalajara, Jalisco, México. Tel: 33 3668 3000 extensión 31557
 E-mail: rubio@oncologia.org.mx

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 10 de octubre de 2015. Aceptado con modificaciones: 15 de enero de 2016.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

Conclusions: a better understanding of specific action mechanisms and signaling pathways of immune system and nutrients is required, including postoperative recovery. Regarding cancer consider type of tumor, affected organs and relationship with neoadjuvant therapies applied to these patients.

Key Words: Ummunenutrition, cancer, immune response.

INTRODUCCIÓN

El vínculo entre la dieta y la inmunidad, la adecuada estimulación, proliferación y diferenciación de los mecanismos del sistema inmune guardan una estrecha relación con el estado nutricional de las personas.¹

Las deficiencias nutricionales alteran la respuesta inmune y conllevan a infecciones severas y frecuentes que resultan en aumento de la mortalidad, especialmente en niños.¹ También se ha asociado la deficiencia de ciertos nutrientes en la alteración del proceso de cicatrización.²

La deficiencia de nutrientes afecta la respuesta inmunitaria, ya que reduce la cantidad y la calidad de la respuesta de los linfocitos T, linfocitos B y mecanismos efectores de eliminación de los agentes patógenos, como son los fagocitos y el sistema del complemento.¹

La relación que existe entre la respuesta inmune y el estado nutricional se aprecia claramente en estados de malnutrición, como marasmo y kwashiorkor. En especial en la malnutrición proteica predominan las anormalidades de la respuesta de la inmunidad innata, principalmente la reducción en la producción de citocinas, fagocitosis, la discontinuidad en la integridad de barreras y reducción de componentes del sistema del complemento como C3 y C5.³

Actualmente se busca la optimización de la nutrición para ayudar al sistema inmune en la reparación de heridas. Estos avances tienen un efecto directo en los campos médico y quirúrgico, y en los costos por cuidado de las heridas.²

Muchos nutrientes tienen efectos sobre el mantenimiento de la función del sistema inmune, como lo son las vitaminas liposolubles (vitamina A, E y D), las vitaminas hidrosolubles (vitamina C, B6, folato, B12), minerales (zinc, selenio, hierro) y ácidos grasos.⁴ La glutamina, modula la inflamación, la respuesta al estrés

oxidativo y puede mejorar la respuesta inmune celular.⁵

La inmunomodulación que posee la vitamina D estimula la inmunidad innata y la adaptativa. El calcitrol incrementa los efectos antimicrobianos de macrófagos y monocitos, principalmente aumenta su capacidad fagocítica y mejora la quimiotaxis. Cuando el calcitrol se une a la membrana celular, el VDR se fosforila y recluta uno de los tres receptores 9-cis retinoide X (RXR). Este complejo une una secuencia específica de genes llamada elementos sensibles a la vitamina D (VDRE). El VDRE que se forma por la estimulación por medio de los receptores tipo toll, activan de manera directa la transcripción de la defensina β 2 (DEFB) y la catelicidina (hCAP18), los cuales son péptidos antimicrobianos.⁶

El 1,25D es un componente principal para la respuesta a infecciones bacterianas, ya que la respuesta primaria de los macrófagos a la infección es generalmente por medio de citocinas; la 1,25D estimula directamente la transcripción génica de interleucina (IL) 1 β , la cual es un componente esencial para la respuesta del macrófago que resulta en la secreción de DEFB4.⁷

Además, la vitamina D tiene como función controlar la autorreactividad. Los mecanismos para controlar la respuesta inmune son por medio de la alteración funcional y morfológica de las células dendríticas (DC), el calciferol las induce a un estado inmaduro de mayor tolerancia, el cual se caracteriza por tener menores cantidades de MHC II, incremento de IL-10, IL-4 y TGF- β (que tienen función antiinflamatoria), inhibe citocinas para la diferenciación y proliferación de linfocitos T como la IL-12 e IL-17 y disminución de IL-6 (citocina proinflamatoria).^{6,8,9}

La función sobre la inmunidad adaptativa es por medio de la expresión nuclear de VDR,

tanto en los linfocitos T como en los linfocitos B; cuando se estimulan los linfocitos aumenta la expresión del VDR, lo que permite la regulación de genes de la vitamina D que influyen en la diferenciación y la proliferación de estas células. En los linfocitos B, el calcitriol tiene efectos antiproliferativos como la inhibición a la diferenciación, el inicio de la apoptosis, la disminución de inmunoglobulinas e inhibición de la generación de células plasmáticas; este control es relevante para evitar enfermedades autoinmunes.^{8,9}

En los linfocitos T, el calcitriol suprime la proliferación de los linfocitos CD4⁺ y su diferenciación en T_{H1}, T_{H2}, T_{H17}.^{4,6} Además inhibe la producción de IL-2, INF- γ y TNF- α de los linfocitos T_{H1}.⁶ También, inhibe la producción de IL-17 e IL-21; sin embargo, aumenta la expresión de genes para linfocitos T reguladores (linfocitos Treg). Por esto, la vitamina D induce tolerancia.^{8,9}

La vitamina A y el ácido retinoico (RA) regulan señales derivadas del contacto célula-célula con antígenos-APC, como DC, macrófagos y linfocitos B. La vitamina A ayuda a crear el microambiente necesario para la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ en linfocitos T_{H2}, el aumento en la producción de IL-4 e IL-5 y reducción de la respuesta de T_{H1}; la deficiencia de esta vitamina conduce a la diferenciación de linfocitos T_{H1}.⁸ La señalización de ácido retinoico es necesaria para la activación de los linfocitos T y la regulación de sus funciones. En presencia de IL-4, el ácido retinoico favorece la respuesta de los linfocitos T_{H2} al mejorar la expresión de GATA3; la deficiencia del ácido retinoico disminuye la respuesta de las IgE.¹⁰

La deficiencia de vitamina A se asocia con incremento del riesgo de morbilidad por alteración en respuesta a las infecciones diarreicas; porque la vitamina A es necesaria para el mantenimiento de la integridad intestinal, la regulación de la expresión de los genes de mucina y la normal producción de IgA. La vitamina A en ratones mantiene la expresión de quimiocinas: CCR9 y a4b7; las cuales se unen a MAdCAM-1 (molécula de adhesión celular adhesina de la mucosa 1) y permite la apropiada migración de los linfocitos T; mientras que el ácido retinoico

aumenta la expresión de CCR9 e incrementa la actividad quimiotáctica en las células T.¹⁰

Las células inmunes se benefician de la vitamina E porque están formadas por grandes cantidades de ácidos grasos poliinsaturados y tienen un riesgo alto de daño por oxidación; la deficiencia de vitamina E promueve que los radicales libres dañen la membrana y esto condiciona la capacidad de las células a la respuesta contra los patógenos. La deficiencia de esta vitamina debilita la respuesta de la inmunidad humoral y celular.¹¹

El papel de la vitamina C como coadyuvante del sistema inmune es inhibición de la actividad de ROS en la internalización y translocación de las bacterias dentro de las células T.¹²

Existen potenciales biomarcadores que se usan en los programas perioperatorios de inmunonutrición, pero no siempre correlacionan con el efecto inmunonutrición, alguno de éstos son: masa corporal, albúmina, prealbúmina, leucocitos, proteína C reactiva; algunas escalas: índice de riesgo nutricional (NRI), índice nutricional y pronóstico inflamatorio (PINI), escala pronóstica Glasgow modificada (mGPS), relación linfocito-neutrófilo, conteo de CD4, CD8, relación linfocito-plaqueta (PLR), y el índice pronóstico nutricional (PNI). No es eficiente el monitoreo de los efectos sobre la inmunonutrición, para predecir sus efectos es necesario validar de manera rutinaria estas herramientas y que su implementación ayude al monitoreo avanzado de la inmunonutrición en la práctica clínica.¹³

La glutamina modula la inflamación, la respuesta al estrés oxidativo y mejora respuesta inmune celular.⁵ La sepsis se caracteriza por una respuesta inflamatoria severa, y se relaciona con una alta mortalidad en pacientes críticos, Cruzat VF y colaboradores,¹⁴ en modelo de ratón investigan el uso de glutamina en endotemia y su efecto sobre el estrés oxidativo. Describen cambios en los niveles de glutamina en músculo, plasma e hígado, el estado redox, concentración tisular de lipooxidación, proliferación de linfocitos T y B, factor de necrosis tumoral- α , interleucinas (IL) -6, IL-1b, IL-10, expresión de

NF- κ B. La administración de la suplementación oral atenuó los valores relacionados a estrés oxidativo y la respuesta proinflamatoria inducida por endotoxina.¹⁴

Algunos mecanismos se proponen como mecanismos de acción y protección de la glutamina.¹⁵ 1) Protección tisular, modula la expresión de proteínas de choque-térmico, atenúa la disfunción de la barrera intestinal y disminuye la apoptosis celular, 2) Regula la relación inmune/antiinflamación, atenúa la liberación de citoquinas, atenúa la activación de NF- κ B por estrés, 3) Preservación del metabolismo tisular del estado de estrés, preservación del nivel de ATP secundario al daño isquemia-reperfusión, atenúa la resistencia a la insulina, 4) Atenuación antioxidante, aumenta el nivel de glutatión después de estrés, atenúa la activación de iNOS (óxido nítrico sintetiza inducible) después de sepsis.¹⁵

La Sociedad Europea de Nutrición y Metabolismo recomienda su uso en pacientes críticos, mediante nutrición enteral, que debe de contener L-glutamina 0.2-0.4 g/kg/día. Esta recomendación se fundamenta en la descripción de deficiencia de glutamina en estos pacientes, su uso no debe ser rutinario y es recomendable que no se proporcione dosis de glutamina no-fisiológicas. En pacientes que no presentan deficiencia basal y que se inició suplementación se demostraron niveles de glutamina > 930 μ mol/L, lo cual se relacionó con mayor mortalidad, la relación en estos pacientes se argumenta como efecto negativo (toxicidad).⁵

INMUNONUTRICIÓN Y SU RELACIÓN CON CÁNCER

Actualmente, nutrición clínica se conceptualiza como la restitución metabólica óptima y recuperación de la respuesta inmune. El objetivo principal del apoyo nutricional fue proveer de sustratos esenciales que influyan sobre la función inmune celular y las vías inflamatorias.¹⁶ Inicialmente se describió la relación de la malnutrición como factor relacionado a complicaciones en pacientes sometidos a procedimientos

quirúrgicos y, sobre todo, en enfermos con cáncer.¹³ La malnutrición disminuye la respuesta humoral y mediada por células, aumenta el riesgo de infecciones, afecta la cicatrización y no se revierte con la renutrición.¹⁷ La inmunonutrición proporciona aminoácidos que contienen sulfuros, ácidos grasos omega 3, vitamina y algunos minerales.¹⁸

Un objetivo de las buenas prácticas en cirugía es mejorar, en cánceres gastrointestinales, la detección de la desnutrición en el periodo perioperatorio, aprobar indicaciones, métodos para el soporte nutricional, e identificar el lugar de la inmunonutrición, bajo el concepto de modular la respuesta inmune e inflamatoria asociada con el estrés quirúrgico.¹⁹

Un estado de malnutrición es común en pacientes con cáncer gastrointestinal. En éstos, la desnutrición es un signo de enfermedad; puede reflejar la gravedad y también puede aumentar la morbilidad y mortalidad perioperatoria.²⁰ La identificación de estos pacientes y su tratamiento puede disminuir las complicaciones. Además, la malnutrición limita otros tratamientos como son radioterapia y quimioterapia. Hay evidencia que apoya el concepto que el soporte nutricional óptimo reduce los resultados adversos en la cirugía oncológica, el efecto del tratamiento varía según la población, la intervención, la metodología del estudio y frecuentemente la ausencia en el estudio de biomarcadores relacionados a malnutrición.¹³ Un biomarcador que evalúe la inmunonutrición en los pacientes es de gran importancia, permite mejorar el uso, la comprensión y controlar su efecto.

En pacientes con cáncer de esófago y gástrico, Maruyama y colaboradores²¹ reportan que la inmunonutrición mejora la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos por las células NK (*natural killer*), sobreexpresa KNG2D y CD16, aumenta el nivel de NK-CD56, células T helper tipo 17 (Th17). Reporta el uso de «dieta enteral inmunonutricional», se les proporciona a los pacientes arginina (12.8 g/L), ácidos grasos omega 3 (4.1 g/L), aminoácidos (1.29 g/L) de manera preoperatoria, y concluye que la inmunonutrición modula la inmunidad

mediada por células T y NK.²¹ La inmunonutrición proporcionada a pacientes con cirugía de cáncer gastrointestinal está basada en un nivel de evidencia A; este tipo de cirugía se relaciona con mayor morbilidad postoperatoria y fuertemente relacionada con infección. Mariette C²² reporta que la inmunonutrición se debe dar a todos los pacientes que requieran cirugía de cáncer digestivo, oral de cinco a siete días antes de la cirugía; y sin considerar el estado nutricional del paciente, debe continuarse parenteral, en la fase postoperatoria en pacientes desnutridos de cinco a siete días o hasta que recuperen la vía oral, y debe cubrir el 60% de sus requerimientos.²²

Klek S y colaboradores²³ reportan 776 pacientes que requirieron cirugía gastrointestinal por cáncer, (gastrectomía, pancreatoduodenectomía, parcial o total), los cuales recibieron nutrición o inmunonutrición enteral o parenteral. Se determinaron complicaciones postoperatorias, estancia hospitalaria, función de órganos vitales, mortalidad; hubo mejores resultados en los grupos de inmunonutrición enteral y parenteral. Los pacientes más beneficiados fueron del grupo con malnutrición, los cuales además recibieron nutrición preoperatoria.²³

Chapman y su grupo²⁴ investigan si el uso de inmunonutrición enteral pre y postoperatoria en cirugía oncológica abdominal reduce la presencia de complicaciones en las pacientes, principalmente infecciones en el sitio quirúrgico.

CONCLUSIONES

Se requiere mejorar la comprensión de los mecanismos de acción específicos y las vías de señalización involucradas. Conocer las dosis óptimas que se utilizarán para cada farmaconutriente con el fin de optimizar el beneficio. Evaluar la exacta contribución de inmunonutrición en los programas de recuperación postoperatoria. Establecer el beneficio en los pacientes en relación con el órgano afectado, tipo de tumor, en los tratamientos neoadyuvantes utilizados en la oncología gastrointestinal. La desnutrición aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad de la cirugía en una magnitud que depende de la extensión de la cirugía. El sistema para detectar la malnutrición debe ser simple y reproducible. Identificar a los pacientes con malnutrición o en riesgo de la desnutrición puede disminuir las complicaciones, principalmente en pacientes con cáncer gastrointestinal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chandra RK. Nutrition and immunology: from the clinic to cellular biology and back again. *Proc Nutr Soc.* 1999; 58 (3): 681-683.
2. Chow OBA. Immunonutrition: role in wound healing and tissue regeneration. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014; 3 (1): 46-53.
3. Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston Textbook of Surgery: the biological basis of modern surgical practice.* 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
4. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
5. van Zanten AR. Glutamine and antioxidants: status of their use in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015; 18 (2): 179-186.
6. Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Féron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology.* 2009; 34: 265-277.
7. Verway M, Bouttier M, Wang TT, Carrier M, Calderon M, An BS et al. Vitamin D induces interleukin-1 β expression: paracrine macrophage epithelial signaling controls *M. tuberculosis* infection. *PLoS Pathog.* 2013; 9 (6): e1003407.
8. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013; 7: 2502-2521.
9. Gorman S, Weeden CE, Tan DH, Scott NM, Hart J, Foong RE et al. Reversible control by vitamin D of granulocytes and bacteria in the lungs of mice: an ovalbumin-induced model of allergic airway disease. *PLoS One.* 2013; 8 (6): e67823.
10. Broadhurst MJ, Leung JM, Lim KC, Girgis NM, Gundra UM, Fallon PG et al. Upregulation of retinal dehydrogenase 2 in alternatively activated macrophages during retinoid-dependent type-2 immunity to helminth infection in mice. *PLoS Pathog.* 2012; 8 (8): e1002883.
11. Ren Z, Pae M, Dao MC, Smith D, Meydani SN, Wu D. Dietary supplementation with tocotrienols enhances immune function in C57BL/6 mice. *J Nutr.* 2010; 140 (7): 1335-1341.

12. Schoultz I, McKay CM, Graepel R, Phan VC, Wang A, Söderholm J et al. Indomethacin-induced translocation of bacteria across enteric epithelia is reactive oxygen species-dependent and reduced by vitamin C. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012; 303 (5): G536-G545.
13. Forget P, Echeverria G, Giglioli S, Bertrand B, Nikis S, Lechat JP et al. Biomarkers in immunonutrition programme, is there still a need for new ones? A Brief review. *Ecancermedicallscience.* 2015; 9: 546.
14. Cruzat VF, Bittencourt A, Scmazzon SP, Leite JS, de Bittencourt PI Jr, Tirapegui J. Oral free and dipeptide forms of glutamine supplementation attenuate oxidative stress and inflammation induced by endotoxemia. *Nutrition.* 2014; 30 (5): 602-611.
15. Wischmeyer PE. Glutamine: mode of action in critical illness. *Crit Care Med.* 2007; 35 (9 suppl): 5541-5544.
16. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010; 34 (4): 378-386.
17. Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr.* 2003; 22 (3): 235-239.
18. Klek S. Immunonutrition in cancer patients. *Nutrition.* 2011; 27 (2): 144-145.
19. Mariette C. Introduction. *J Visceral Surg.* 2015; 152 (suppl 1): S1-S2.
20. Benoist S, Brouquet A. Nutritional assessment and screening for malnutrition. *J Visceral Surg.* 2015; 152 (S1): S3.
21. Maruyama T, Mimura K, Izawa S, Shiba S, Watanabe M, Kawaguchi Y et al. Immunonutritional diet modulates natural killer cell activation and Th17 cell distribution in patients with gastric and esophageal cancer. *Nutrition.* 2011; 27 (2): 146-152.
22. Mariette C. Immunonutrition. *J Visceral Surg.* 2015; 152 Suppl 1: S14-S17.
23. Klek S, Szybinski P, Szczepanek K. Perioperative immunonutrition in surgical cancer patients: a summary of a decade of research. *World J Surg.* 2014; 38 (4): 803-812.
24. Chapman JS, Roddy E, Westhoff G, Simons E, Brooks R, Ueda S et al. Post-operative enteral immunonutrition for gynecologic oncology patients undergoing laparotomy decreases wound complications. *Gynecol Oncol.* 2015; 137 (3): 523-528.