Nicholas J CAVE
BVSc, MVSc,
MACVSc,
Dipl. ACVN

Nutrición e inmunidad

1 - Nutrición e inmunidad: interacciones complejas 481
2 - El sistema inmune 481
3 - Necesidades nutricionales del sistema inmune 485
4 - Efectos de la malnutrición en la inmunidad 488
5 - Efecto de la respuesta inmune en el estado nutricional 489
6 - Respuesta inmune a los antígenos alimentarios (tolerancia oral) 493
7 - Modulación nutricional de la inmunidad 497
8 - Influencia de la vía de alimentación 503
Conclusión 504
Preguntas más frecuentes 505
Referencias 507

Abreviaturas empleadas en este capítulo

αLA: ácido alfa linolénico
ARA: ácido araquidónico
CAM: *cell adhesion molecule*, molécula de adhesión celular
CD80/CD86: moléculas de coestimulación
CMH: complejo mayor de histocompatibilidad
COX: ciclo-oxigenasa
CPA: célula presentadora de antígeno
DGLA: ácido dihomo-γ- linolénico
EPA: ácido eicosapentaenoico
FHV: *feline herpes virus* herpesvirus felino
FIV: *feline immunodeficiency virus*, virus de la inmunodeficiencia felina
HETE: ácido hidroxieicosatetraenoico
HPETE: ácido hidroperoxieicosatetraenoico
IFN: interferón
Ig: inmunoglobulina
IL: interleuquina
iNOS: óxido nítrico sintetasa inducible
LOX: lipo-oxigenasa
LPS: lipopolisacárido
LT: leucotrieno
NF-κB: factor de transcripción nuclear
NK: *natural killer*, linfocitos citolíticos
NO: óxido nítrico
NOS: óxido nítrico sintetasa
PAMPS: *pathogen associated molecular patterns*, patrones moleculares asociados a patógenos
PG: prostaglandina
PPAR: receptores activados por un proliferador de peroxisomas
PUFA: *polyunsaturated fatty acid*, ácido graso poliinsaturado
SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
TCR: *T cell receptor*, receptor de linfocitos T
TGF β: *factor transformador del crecimiento*
Th_1: linfocito Th_1
Th_2: linfocito Th_2
TLR: receptor tipo Toll
TNF-α: factor de necrosis tumoral
TX: tromboxano

Nutrición e inmunidad

Nicholas J CAVE
BVSc, MVSc, MACVSc, Dipl. ACVN

Nick Cave se licenció en la Universidad de Massey (Nueva Zelanda) en 1990. Trabajó en la clínica privada durante 7 años antes de realizar una residencia en Medicina Interna y un máster en Ciencias Veterinarias en la Universidad de Massey. A continuación realizó una residencia en Nutrición Clínica, el doctorado en Nutrición e Inmunología en la Universidad de Davis (California) y se diplomó por el Colegio Americano de Nutrición Veterinaria en 2004. En la actualidad es profesor titular de Medicina y Nutrición de Pequeños Animales en la Universidad de Massey.

Existen pocas enfermedades, quizá ninguna, cuya patogenia no esté relacionada de algún modo con el sistema inmune. La implicación del sistema inmune puede ser primaria, como en el caso de las reacciones de hipersensibilidad; o secundaria, como en el caso de enfermedades infecciosas. A veces la relación es más indirecta y sorprendente, como en el caso de la obesidad. La función inmunitaria abarca desde simples e innatos mecanismos de defensa hasta respuestas complejas y adaptadas, específicas de antígeno y en las que intervienen numerosos tipos celulares.

Ya se trate de respuestas básicas o complejas, el sistema inmune, como cualquier otro sistema del organismo, depende de un aporte nutricional adecuado y es muy sensible a las carencias y desequilibrios nutricionales. Pero a diferencia de otros sistemas, las necesidades nutricionales del sistema inmune varían muy rápidamente en función de la replicación y síntesis celular, así como de otras funciones que requieran gran cantidad de energía. El sistema inmune es pues muy sensible a la composición de la dieta tanto a corto como a largo plazo. Teniendo en cuenta el papel vital que desempeña el sistema inmune en ciertas patologías, a favor, o a veces en contra del individuo, es importante comprender cómo la nutrición influye en la salud y en la enfermedad. El objetivo de este capítulo es explorar algunos de los aspectos más importantes de la relación entre la inmunidad y la nutrición en el gato.

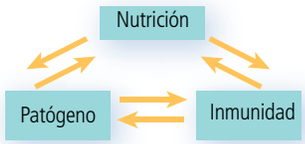
1 - Nutrición e inmunidad: interacciones complejas

La nutrición afecta directamente a la respuesta inmune **(Figuras 1 y 2)**:
1. Aumentando o exagerando la respuesta
2. Suprimiendo o limitando la respuesta
3. Modificando la naturaleza de la respuesta.

FIGURA 1 - NUTRICIÓN E INMUNIDAD

Los vínculos entre la nutrición y la inmunidad son complejos y no se comprenden del todo. Un concepto básico importante es el carácter bidireccional de esta interacción.

FIGURA 2 – NUTRICIÓN, PATÓGENO E INMUNIDAD



Si se tiene en cuenta el agente patógeno específico o la célula neoplásica que desencadena la respuesta inmune, la interacción se manifiesta incluso más compleja.

Dependiendo de la fase de la enfermedad y del propio paciente, estos cambios serán beneficiosos o no. Una respuesta inmune atenuada puede resultar beneficiosa en los casos de hipersensibilidad (como la dermatitis atópica) o durante una activación exacerbada del sistema inmune (como en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SRIS).
La respuesta inmune aumentada puede ser útil en la prevención o eliminación de una infección así como durante el desarrollo de una inmunidad anti- tumoral.

A la inversa, algunos cambios pueden ser perjudiciales o incluso mortales. La inmunosupresión en caso de infección, puede agravar la morbilidad e incluso inducir una septicemia. Por otro lado, un aumento de la inmunidad puede intensificar el estado autodestructivo en los casos de activación excesiva por sí misma o por deficiente regulación (SRIS, hipersensibilidad). Está claro que una única dieta no puede estar adaptada a todos los casos.

A fin de comprender cómo la nutrición modula la inmunidad, debe comprenderse primero cuál es la naturaleza de la inmunidad.

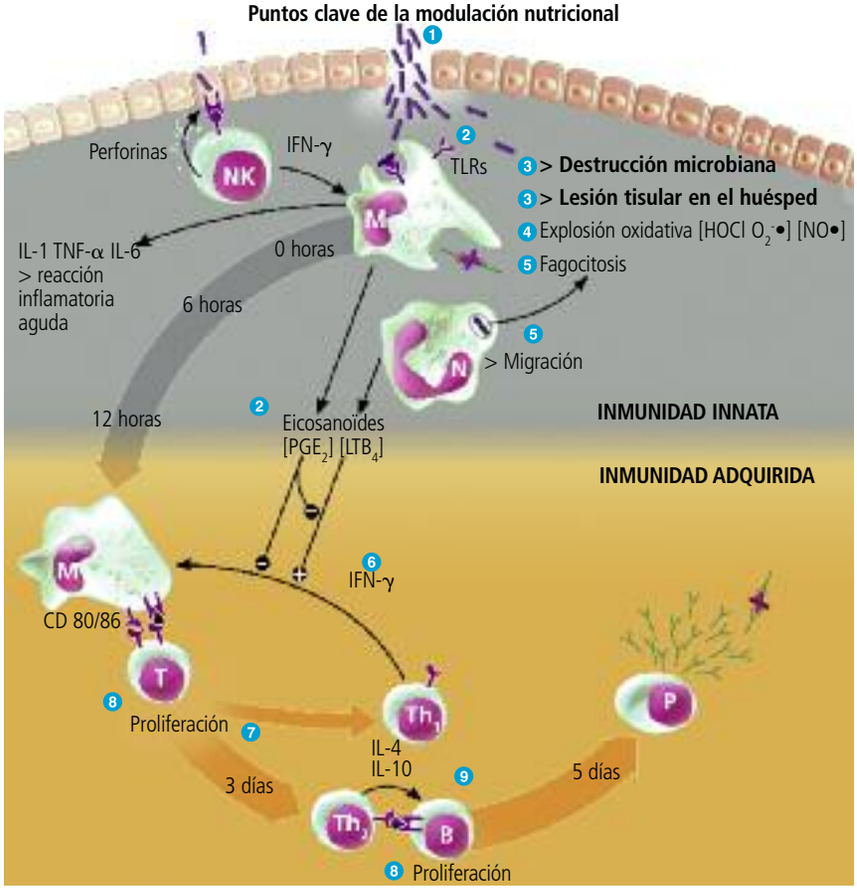
2 - El sistema inmune

► Función

El sistema inmune ha evolucionado para defender al organismo contra los agentes infecciosos desde virus, bacterias y hongos hasta parásitos pluricelulares. La respuesta inmune varía desde una función de barrera inespecífica hasta respuestas filogenéticamente evolucionadas, complejas y adaptadas que pueden abarcar la destrucción o la eliminación del agente patógeno **(Figura 3)**. La respuesta perfecta es, en teoría, aquella que elimina la infección sin daños para el huésped. No obstante, la respuesta inmune no es nunca perfecta y provoca lesiones cuya intensidad oscila desde indetectable hasta desproporcionada. En el peor de los casos puede llegar a ser mortal.

Este concepto básico es fundamental para la interpretación de los efectos de la nutrición sobre la inmunidad.

FIGURA 3 - CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES DE LA INMUNIDAD INNATA Y DE LA INMUNIDAD ADQUIRIDA
Puntos clave de la modulación nutricional



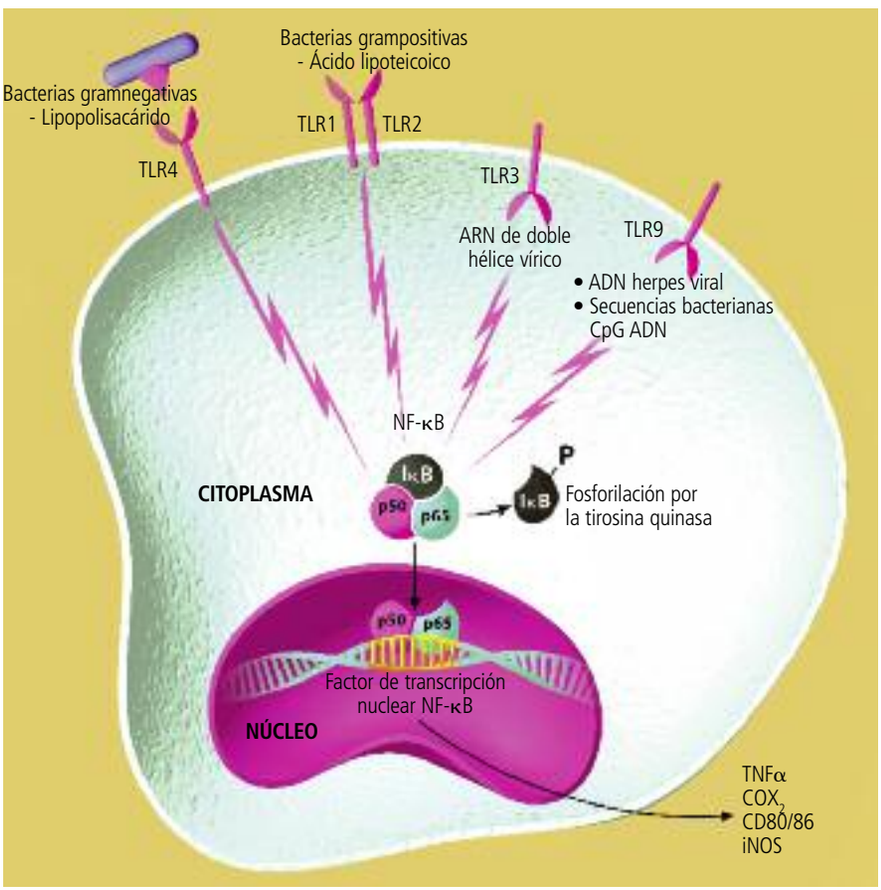
Lugar de acción: modificaciones nutricionales

1. Vitamina A, malnutrición proteico-calórica
2. Ácidos grasos poliinsaturados (PUFA)
3. Antioxidantes, malnutrición proteico - calórica
4. Antioxidantes, arginina, glutamina, genisteína, carotenoides
5. Glutamina, genisteína, hierro
6. Luteína, genisteína
7. Leptina, vitamina E, PUFA
8. Nutrientes presentes en la **Tabla 2**, luteína, genisteína (¿en el gato?), cobre, zinc
9. Luteína, vitamina A, hierro

Tabla 1 - Elementos clave de la inmunidad innata

Componente	Ejemplos	Funciones
Secreciones epiteliales		Eliminación de la infección, transporte de moléculas antimicrobianas
Barreras epiteliales		Eliminación de la infección
Moléculas antimicrobianas	Defensinas, lisozima	Destrucción microbiana
Anticuerpos naturales	IgM	Opsonización, fijación del complemento
Fagocitos	Neutrófilos, macrófagos	Fagocitosis y destrucción de los microorganismos
Linfocitos citolíticos	Células "*natural killer*" (NK)	Lisis de las células infectadas o neoplásicas, activación de los macrófagos
Proteínas de la coagulación	Trombina	Confinamiento físico de los microbios
Complemento		Destrucción de los microorganismos, opsonización, quimiotaxis, activación de los leucocitos
Proteína C - reactiva		Opsonización

Figura 4 - Ligandos y efectos de las señales emitidas por los receptores de tipo *Toll* (TLR)



La vía clásica de señalización tras la intervención de los TLR es la activación del factor de transcripción nuclear NF-kB. El dímero NF-kB activado difunde al interior del núcleo, donde permite la transcripción de un número variado de genes proinflamatorios.

► Aspectos generales de la respuesta inmune

> Inmunidad innata

Los mecanismos anatómicos y fisiológicos que contribuyen a la inmunidad y que se encuentran presentes, independientemente de la exposición previa, se califican como "innatos". Muchos de estos mecanismos son filogenéticamente primitivos (lisozimas, fagocitos), mientras que otros, más complejos, existen únicamente en los vertebrados y son todavía más sofisticados en los mamíferos (por ejemplo, linfocitos citolíticos o NK) **(Tabla 1)**.

En los mamíferos, el papel inicial de la inmunidad innata es el de eliminar a los microorganismos siempre que sea posible. Cuando tiene lugar una infección, la respuesta innata conduce a uno o a todos los resultados siguientes:

1. eliminación de la infección
2. limitación de la progresión de la infección (gracias a dispositivos "ralentizadores")
3. estimulación de la inmunidad adquirida con producción de una respuesta inflamatoria temprana a la infección. La inmunidad innata proporciona pues los "signos de peligro" que alertan y activan la respuesta inmune adquirida.

Reconocimiento de los microbios

Las células de la inmunidad innata poseen receptores evolucionados que reconocen moléculas conservadas a lo largo de la filogenia. Estos perfiles moleculares se denominan patrones moleculares asociados al patógeno, o PAMPS, por sus siglas en inglés. Ejemplos de PAMPS son los lipopolisacáridos (LPS) presentes en la pared de las bacterias gramnegativas, el ácido lipoteicoico presente en la pared de las bacterias grampositivas y la doble hélice de ARN de los virus. Los receptores de los PAMPS comprenden los receptores barredores, los receptores de la manosa y la familia de receptores tipo *toll* (TLR) (Akira, 2003). En la actualidad, se conocen 10 TLR en los mamíferos, pero todavía no se ha descrito la expresión de estos 10 tipos de TLR en el gato. La mayor parte de los TLR son proteínas de membrana, si bien la TLR9 se une a un ligando intracelular (ADN bacteriano). La fijación de un TLR a su ligando provoca la aparición del factor de transcripción nuclear NF-kB, que penetra en el núcleo y se une a sitios específicos del ADN del hospedador, induciendo la transcripción de diversos genes proinflamatorios. En los macrófagos y en los neutrófilos, estos genes codifican citoquinas (factor de necrosis tumoral o TNF-α, IL-1 e IL-12), moléculas de adhesión (E-selectina), la ciclo-oxigenasa (COX) y la óxido nítrico sintetasa (iNOS), y en los macrófagos, las moléculas de coestimulación, CD80 y CD86, expresadas en su superficie.

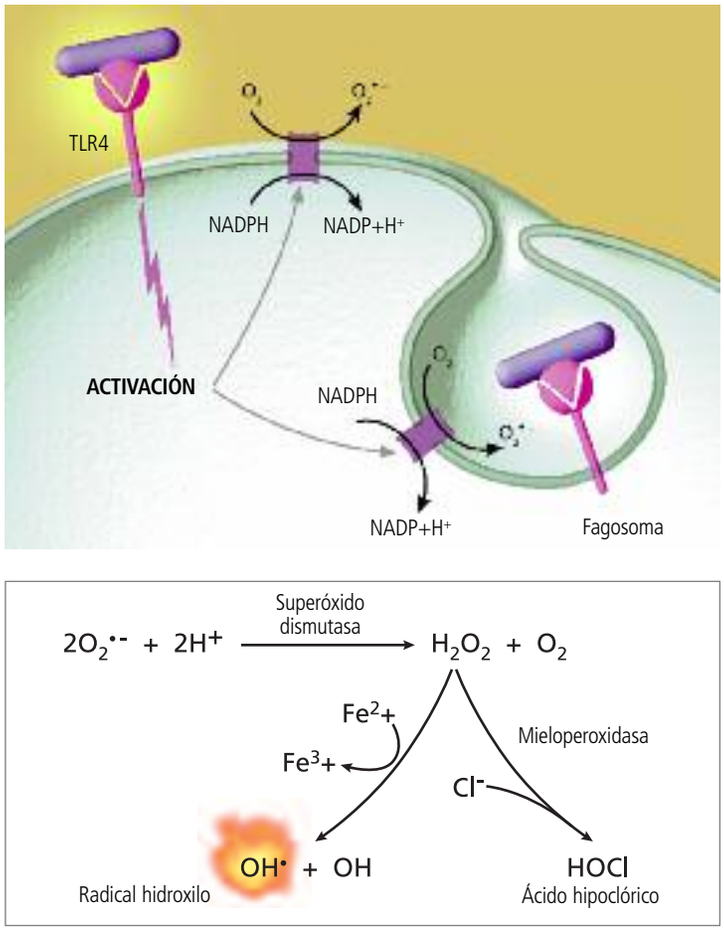
El resultado de las señales de los TLR es el de la migración de los leucocitos hacia los tejidos inflamados, la intensificación de la eliminación de los microorganismos o de las células infectadas, y la producción de citoquinas y de quimioquinas inflamatorias que alertan y activan a las células del sistema inmune **(Figura 4)**.

Destrucción de los microorganismos fagocitados

Los microorganismos fagocitados permanecen en el citoplasma en los denominados fagosomas. Una vez internalizados, estos fagosomas se fusionan con lisosomas preformados que contienen diversas proteasas (como la elastasa). Además, la activación de los fagocitos (por medio de señales que provienen de los TLR) provoca el montaje de las subunidades múltiples de la maquinaria de la NADPH-oxidasa dentro de la membrana del fagosoma y en la membrana plasmática celular. Este complejo enzimático cataliza la reducción del oxígeno diatómico (O_2) en radical superóxido ($O_2^{\bullet -}$). A continuación, el $O_2^{\bullet -}$ se transforma en peróxido de hidrógeno, un potente oxidante responsable en parte de la destrucción microbiana. Sin embargo, la mieloperoxidasa del interior de los fagosomas utiliza el ion peróxido para producir un antibacteriano todavía más potente, el **ácido hipoclórico (HOCl)**. Este proceso de producción rápida de potentes oxidantes consecutivo a la activación y fagocitosis por los neutrófilos y macrófagos requiere cantidades importantes del oxígeno disponible y se denomina **explosión oxidativa (Figura 5)** *(DeLeo y col., 1999)*.

Tras la activación de los fagocitos, se sintetiza también la forma inducible de la óxido nítrico sintetasa (iNOS), que lleva a la producción de los radicales libres de óxido nítrico (•NO), los cuales reaccionan con el peróxido para formar el metabolito tóxico peroxinitrito *(Eiserich y col., 1998)*. Estos oxidantes no sólo existen en el fagosoma, sino que también son liberados al medio extracelular donde contribuyen a la destrucción microbiana del entorno próximo. Es inevitable que esto provoque lesiones oxidativas en los tejidos circundantes.

FIGURA 5 - EXPLOSIÓN OXIDATIVA Y PRODUCCIÓN DE HOCl



A : la NADPH-oxidasa se une a la membrana externa del fagosoma para producir el ion superóxido (O_2 –) intracelular y extracelular.
B : el ion superóxido cede a continuación H_2O_2 que reacciona con un metal de transición (reacción de Fenton) para formar el radical hidroxilo (OH –) muy reactivo, o ser convertido en ácido hipoclorito ("lejía").

Los fagocitos se protegen de la oxidación mediante elevadas concentraciones de antioxidantes citosólicos (acuosos) y de membrana (lipófilos) que son degradados y deben renovarse rápidamente en el curso de la explosión oxidativa (*respiratory burst*). Los antioxidantes celulares más importantes son el glutatión, el ácido ascórbico, el tocoferol y la taurina. Los neutrófilos felinos contienen concentraciones intracelulares elevadas de taurina, constituyendo el 76 % de los aminoácidos citosólicos en comparación con el 44 % de los aminoácidos de los linfocitos *(Fukuda y col., 1982)*. La eliminación del HOCl mediante la conversión de la taurina en cloramina de taurina protege la célula de los oxidantes sintetizados por la misma. La cloramina de taurina podría igualmente actuar como molécula de señalización intracelular limitando la producción de $O_2^{\bullet -}$ y de •NO.

En los gatos que reciben una dieta sin taurina la fagocitosis y la explosión oxidativa se suprimen, lo que confirma el papel antioxidante de la taurina. *(Schuller-Levis y col., 1990)*.

Linfocitos citolíticos ("natural killer")

Los linfocitos citolíticos (células NK) son grupos de linfocitos granulosos, distintos de los linfocitos T y B. Las NK son responsables del reconocimiento y de la destrucción de las células infectadas por virus y de las células neoplásicas en ausencia de sensibilización previa. Las células NK destruyen las células

diana liberando gránulos que contienen perforina, una enzima que forma poros en las membranas celulares, y granzima, que se introduce en la célula por esos poros e induce la apoptosis (o muerte celular programada). Las NK activadas segregan igualmente gran cantidad de interferón (IFN-γ) y son, por tanto, importantes activadores de los macrófagos, aumentando así su poder fagocitario.

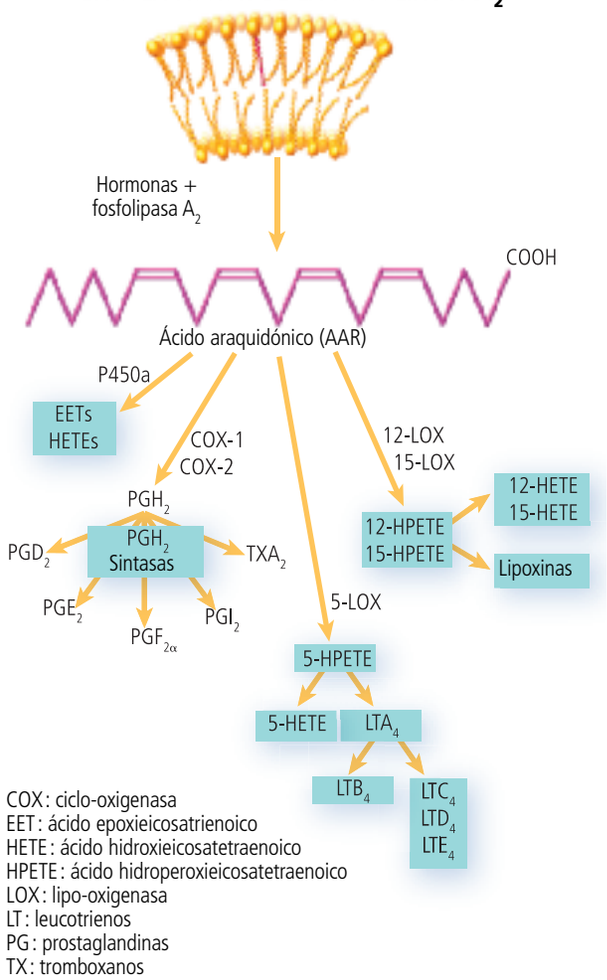
> Inmunidad adquirida

La inmunidad adquirida se estimula por infecciones o por señales procedentes del sistema inmune innato. Durante la re-exposición al organismo infeccioso aumentan la magnitud, la especificidad y la rapidez de la respuesta, de ahí el nombre de **inmunidad adquirida**. La inmunidad adquirida está mediada por los linfocitos T y B, que generan respuestas humorales (anticuerpos) y celulares frente a moléculas específicas denominadas **antígenos (Figura 3)**.

> Eicosanoides

Los eicosanoides constituyen un grupo de mensajeros lipídicos sintetizados a partir de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) de 20 carbonos, el ácido dihomo-γ- linolénico (DGLA; 20:3 n-6), el ácido araquidónico (AAR; 20:4 n-6) y el ácido eicosapentaenoico (EPA; 20:5 n-3). Los eicosanoides incluyen las prostaglandinas (PG), los tromboxanos (TX), los leucotrienos (LT), las lipoxinas, el ácido hidroperoxi-eicosatetraenoico (HPETE) y el ácido hidroxi-eicosatetraenoico (HETE).

Figura 6 – Síntesis de eicosanoides a partir de los precursores de los ácidos grasos procedentes de los fosfolípidos de membrana bajo la acción de la fosfolipasa A_2



El ácido graso precursor de la síntesis de los eicosanoides es liberado de los fosfolípidos de la membrana celular, en general tras la activación de la fosfolipasa A2 en respuesta a un estímulo celular nocivo **(Figura 6)**. En general, la mayoría de las membranas celulares de gatos que reciben un alimento industrial, contienen entre 5 y 10 veces más AAR que EPA. El AAR es, pues, en general, el principal precursor de la síntesis de eicosanoides, que dan lugar a las dos series de prostaglandinas y tromboxanos y a las cuatro series de leucotrienos *(Plantinga y col., 2005)*. Sin embargo, la proporción exacta de los otros PUFA de 20 átomos de carbono en las membranas celulares está determinada por su proporción relativa en el alimento, así como por la proporción de sus precursores de 18 átomos de carbono.

La PGE_2 posee diversos efectos proinflamatorios como la inducción de fiebre, aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación y aumento del dolor y del edema inducido por agentes como la histamina *(Harris y col., 2002)*. La PGE_2 suprime la proliferación linfocitaria y la actividad de las NK, e inhibe la producción del TNF-α, de interleuquinas (IL)-1, IL-6, IL-2 y del IFN-γ. La PGE_2 tiene pues también un papel inmunosupresor y antiinflamatorio. La PGE_2 no modifica la producción de las citoquinas de tipo Th2 como IL-4 e IL-10, pero estimula la producción de la inmunoglobulina E (IgE) por los linfocitos B. La PGE_2 orienta, por tanto, la respuesta inmune adquirida hacia una respuesta Th2 e inhibe la respuesta Th1.

El LTB_4 aumenta la permeabilidad vascular, mejora el flujo sanguíneo local, es un potente quimiotáctico para los leucocitos, induce la liberación de los enzimas lisosómicos, aumenta la explosión oxidativa, inhibe la proliferación linfocitaria y estimula la actividad de las NK. El LTB_4 estimula también la producción de TNF-α, IL-1 e IL-6 por los monocitos y los macrófagos, así como la producción de las citoquinas Th1.

Para complicar aún más las cosas, la PGE_2 inhibe la 5-lipo-oxigenasa e interfiere, por tanto, en la producción del LTB_4; además, el AAR engendra lipoxinas antiinflamatorias. Así pues, los eicosanoides regulan en conjunto la inflamación al tener a la vez una acción proinflamatoria y antiinflamatoria. El efecto global depende del momento de la producción de los diferentes eicosanoides, de su concentración y de la sensibilidad de las células diana.

3 - Necesidades nutricionales del sistema inmune

► Durante el periodo de crecimiento

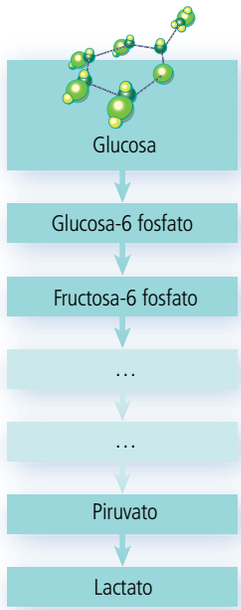
El primer efecto, y quizá el más significativo, de la nutrición sobre la inmunidad tiene lugar durante el desarrollo de las células del sistema inmune *(Cunningham-Rundles y col., 2005)*. Este desarrollo se produce durante la vida intrauterina, pero va seguido de un importante período de maduración poco después del nacimiento, que continúa a lo largo de toda la vida. El zinc, las proteínas, los aminoácidos esenciales, la vitamina A y el cobre son algunos ejemplos de nutrientes que pueden comprometer el desarrollo del sistema inmune en el animal en crecimiento en caso de una carencia nutricional. Las carencias de micronutrientes alteran la respuesta inmune innata y adquirida **(Tabla 2)**. Una deficiencia materna de zinc puede reducir de manera considerable el número de linfocitos esplénicos y tímicos. La secreción de anticuerpos tras la vacunación en los animales jóvenes puede verse perturbada por deficiencias maternas de zinc, hierro, cobre, selenio y magnesio.

Durante el crecimiento, la malnutrición puede alterar la colonización microbiana de las superficies de las mucosas, así como la respuesta a los microorganismos saprofitos y patógenos, aumentar la sensibilidad a las infecciones y disminuir la capacidad de luchar contra la infección una vez que se ha establecido. Tales alteraciones pueden mantenerse mucho tiempo después del periodo inicial de malnutrición y deteriorar de por vida el fenotipo inmune del animal.

Tabla 2 – Efectos de la deficiencia de nutrientes específicos en la inmunidad

Deficiencia nutricional primaria	Defectos inmunológicos	Manifestaciones clínicas
Zinc	Atrofia del timo, linfopenia, diferenciación defectuosa de los linfocitos T, reducción de la producción de las citoquinas de respuesta Th1, disminución de la producción de anticuerpos	Diarrea, aumento de la sensibilidad a las infecciones por microorganismos comensales cutáneos
Cobre	Linfopenia, disminución de la proliferación linfocitaria	Neutropenia, anemia
Selenio	¿Aumento de la virulencia vírica?	Aumento de la sensibilidad a las infecciones, aumento de las lesiones oxidativas orgánicas
Hierro	Disminución de la respuesta humoral, menor fagocitosis y explosión oxidativa, reducción de la proliferación de linfocitos T	Anemia, aumento de la sensibilidad a las infecciones
Vitamina E	Aumento de las IgE, aumento de la producción de PGE_2	¿Aumento de los signos de atopia? Aumento de las lesiones oxidativas
Vitamina A	Barrera cutánea defectuosa (metaplasia escamosa), linfopenia, disminución de la producción de anticuerpos, disminución de las respuestas Th2, disminución de la maduración de los neutrófilos y de los macrófagos	Aumento general de la sensibilidad a las infecciones (sobre todo respiratorias), diarrea
Proteínas	Déficit de las respuestas a la mediación celular, disminución de la producción de citoquinas	Aumento de la sensibilidad a las infecciones
Malnutrición proteico - calórica	Atrofia del timo, disminución de la masa del tejido linfoide (ganglios linfáticos), disminución de los linfocitos B y T circulantes, respuestas defectuosas a la mediación celular, disminución de la producción de citoquinas, disminución de la migración de los neutrófilos	Aumento de la sensibilidad a las infecciones a partir de fuentes endógenas y exógenas, aumento de la morbilidad y de la mortalidad, diarrea (atrofia de las microvellosidades, enteritis crónica)

Figura 7 - Vía de la glucolisis anaerobia



► Nutrientes esenciales

> Glucosa

La glucosa es esencial para los monocitos, los neutrófilos y los linfocitos. Tras la activación de los macrófagos y de los neutrófilos o la estimulación de la proliferación linfocitaria, la oxidación de la glucosa, aunque parcial, aumenta notablemente dando lugar a lactato **(Figura 7)**. La glutamina es otra molécula vital del metabolismo energético: en reposo, puede ser responsable de más del 50 % de la producción de ATP por parte de las células. Al igual que la glucosa, la glutamina es tan sólo parcialmente oxidada a glutamato, aspartato y lactato. Únicamente una pequeña parte es oxidada completamente a CO_2, H_2O, y NH_3. Aunque los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos pueden oxidarse para producir ATP, la activación celular y la proliferación linfocitaria no aumentan el uso de cualquiera de estos dos sustratos *(Newsholme y col., 1987; Newsholme y Newsholme, 1989)*.

Se produce oxidación incompleta de la glucosa y de la glutamina incluso cuando el ciclo del ácido cítrico funciona correctamente en las mitocondrias. Esto es compatible con el hecho de que las células inmunes deben ser capaces de funcionar en medios pobres en oxígeno, como los tejidos isquémicos o las áreas no vascularizadas. La elevada tasa de utilización de la glucosa y de la glutamina sirve:

- para producir sustratos para la biosíntesis de los nucleótidos de purinas y de pirimidinas necesarios para que las células sinteticen ADN y ARN
- para el mantenimiento de un flujo metabólico elevado que permita cubrir las mayores necesidades en caso de activación.

> Glutamina

La concentración plasmática de glutamina afecta a la sensibilidad de las células a los diferentes desencadenantes de la apoptosis: las células desprovistas de glutamina son más sensibles a la apoptosis *(Oehler y Roth, 2003)*. A la inversa, la glutamina puede proteger a las células T activadas de la apoptosis. Un efecto protector similar frente a la apoptosis se ha demostrado para los neutrófilos, en los cuales la glutamina parece regular también positivamente la expresión de la NADPH oxidasa. Se ha demostrado que el efecto inmunosupresor de la asparraginasa se debe a su capacidad para hidrolizar la glutamina más que a la reducción de las asparraginas *(Kitoh y col., 1992)*. Una baja concentración plasmática de glutamina se asocia a una supresión de la inmunidad innata y de la adquirida.

La glutamina plasmática proviene casi exclusivamente del músculo esquelético, ya que la glutamina alimentaria es utilizada por el intestino o el hígado y la glutamina plasmática aumenta sólo un poco después de una comida. Durante la respuesta inflamatoria, el catabolismo muscular aumenta en respuesta a una concentración baja de insulina plasmática o a una resistencia a la insulina inducida por el cortisol y las citoquinas catabólicas *(Kotler, 2000)*. Esto proporciona una fuente de glutamina tanto para la gluconeogénesis hepática como, directamente, para los linfocitos. Así pues, en el curso de una enfermedad inflamatoria sistémica, alimentar al paciente con una fuente de aminoácidos exenta de glutamina debería inhibir la liberación de glutamina, reducir su concentración plasmática y conducir a una inmunosupresión relativa. A la inversa, el enriquecimiento en glutamina estimula la fagocitosis por parte de los macrófagos, ayuda a mantener la población de linfocitos T circulantes y normaliza la función linfocitaria en modelos de septicemia grave. En Medicina Humana, el enriquecimiento en glutamina de las soluciones parenterales reduce la morbilidad en ciertos pacientes sépticos *(Fuentes-Orozco y col., 2004)*.

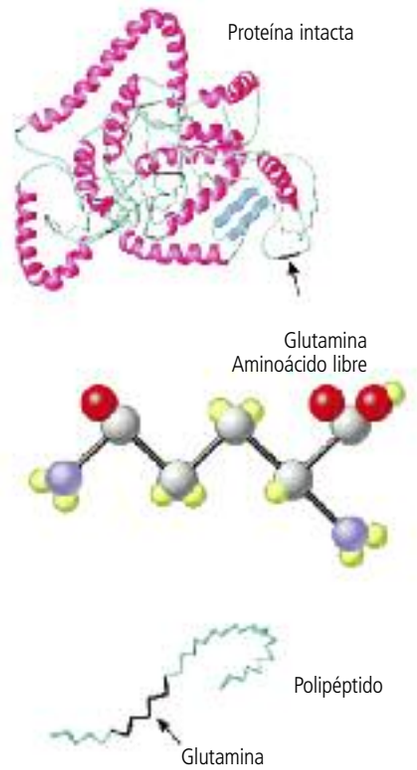
Cuando la glutamina se administra por vía oral es importante la presentación. La glutamina es significativamente más eficaz cuando se consume en forma de polipéptido que como aminoácido libre *(Boza y col., 2000)*.

Absorción de la glutamina

La absorción y el uso de los aminoácidos es diferente según se administren en forma de aminoácidos libres o en polipéptidos. Una mezcla de pequeños péptidos tiene un valor nutritivo mayor que una mezcla de aminoácidos libres de composición similar, tanto durante el crecimiento como durante el tratamiento de la malnutrición. En la realimentación después del ayuno, las ratas engordan más cuando reciben una dieta compuesta por hidrolizados de proteínas que con una dieta formulada con aminoácidos libres. La concentración plasmática de aminoácidos totales (en particular de glutamina) es también significativamente más elevada (Boza y col., 2000).

La eficiencia de la conversión energética, la eficacia proteica y la retención de nitrógeno son más elevadas con las dietas hidrolizadas. En el hombre, la concentración de glutamina en la mucosa duodenal aumenta con una suplementación enteral de proteínas ricas en glutamina en comparación con una solución sin glutamina, aunque no exista diferencia en la concentración plasmática de glutamina (Preiser y col., 2003). Se han planteado diversas hipótesis para explicar estos resultados: escasa solubilidad de ciertos aminoácidos en la luz intestinal, rápida absorción de los aminoácidos libres que provoca un aumento de la oxidación hepática, oxidación intestinal modificada y un catabolismo superior de los aminoácidos libres por la flora intestinal.

La glutamina puede aportarse en forma libre o en el interior de un polipéptido en una dieta a base de proteínas hidrolizadas o como parte de proteínas intactas. Por razones de disponibilidad, digestibilidad y antigenicidad reducida, se prefieren las dietas a base de proteínas moderadamente hidrolizadas para la nutrición enteral en los estados inflamatorios graves.



► División celular

Además de los aminoácidos esenciales y de los sustratos energéticos, se necesitan diversas vitaminas para una correcta función leucocitaria y la replicación **(Tabla 3)**. Esto es particularmente importante para los linfocitos durante la respuesta inmune.

Las deficiencias en nutrientes esenciales (que se indican en la **Tabla 2**) pueden limitar la proliferación celular y perturbar así la respuesta inmune celular y humoral.

Aún más, la disponibilidad de la glutamina suele estar reducida en caso de enfermedad grave y sus bajas concentraciones están asociadas a morbilidad en el hombre y en modelos experimentales. La glutamina no se utiliza únicamente como sustrato energético para la replicación de los linfocitos, sirve también para la síntesis de los nucleótidos **(Figura 8)**: una concentración baja de glutamina inhibe (en tanto que una concentración elevada de glutamina estimula) la proliferación linfocitaria secundaria a un estímulo. La arginina estimula también el efecto de la glutamina sobre la replicación de los linfocitos.

Figura 8 - La glutamina y la replicación celular

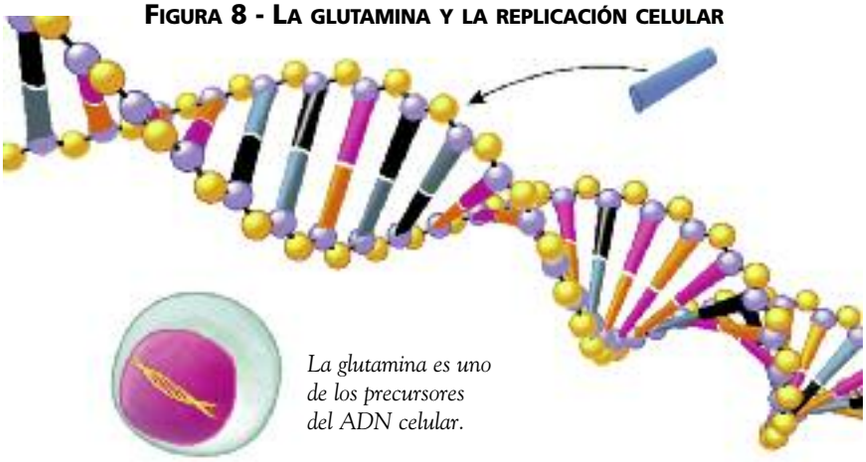
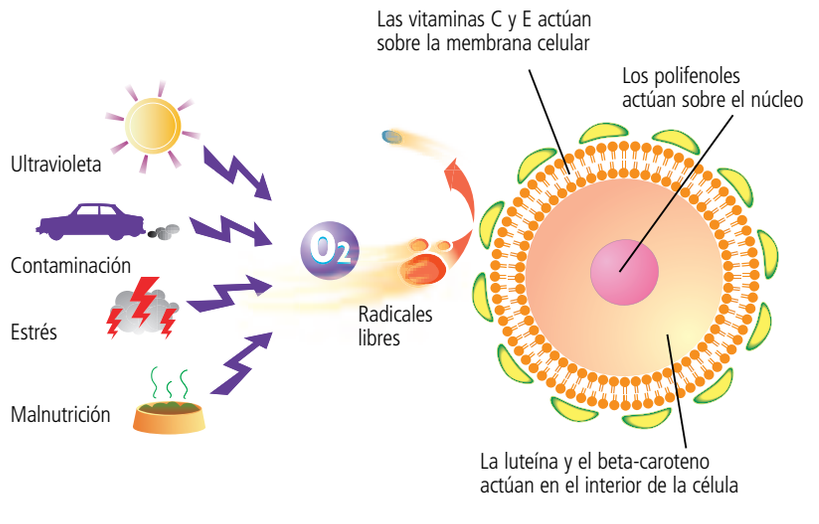


Tabla 3 - Nutrientes clave que intervienen en la replicación de los leucocitos

Vitaminas	Otros componentes
Biotina	Colina
Ácido fólico	Inositol
B_{12}	Ácido para-aminobenzoico
Piridoxina	Glutamina
Riboflavina	
Tiamina	
Ácido pantoténico	
Niacina	

Figura 9 - Modo de acción de los antioxidantes



► Antioxidantes

Generalmente, los antioxidantes de la dieta cumplen dos papeles en la respuesta inmune. Protegen a los leucocitos frente a un ataque por los radicales libres endógenos y protegen al huésped frente a las lesiones causadas por los mismos radicales libres **(Figura 9)**. Ya se ha comentado previamente la necesidad de aumentar la capacidad antioxidativa intracelular de los neutrófilos y de los macrófagos. Esta función la cumplen la taurina, el glutatión, el ácido ascórbico y el tocoferol. El glutatión desempeña un papel antioxidante principal al actuar directamente contra los radicales libres y también en tanto que es sustrato para la regeneración del ácido ascórbico. La disponibilidad de la glutamina puede limitar la producción del glutatión mientras que el enriquecimiento en glutamina puede aumentar la producción de superóxidos por los neutrófilos.

Otros antioxidantes, de origen alimentario, tienen un efecto sobre la inmunidad. Cabe destacar entre ellos a los carotenoides **(Figura 9)**. El β-caroteno y la luteína se incorporan en los linfocitos y los neutrófilos del gato y del perro, sobre todo en las membranas de las mitocondrias, en las cuales ejercen probablemente un papel de protección de las membranas lipídicas contra los radicales libres endógenos *(Chew et Park, 2004)*.

Los antioxidantes extracelulares (plasmáticos) son también importantes para proteger a los tejidos y al endotelio vascular durante la respuesta inmune. La taurina, el ácido ascórbico, el tocoferol, el glutatión y los carotenoides contribuyen a la defensa de los órganos frente a los radicales libres producidos por los fagocitos activados.

4 - Efectos de la malnutrición en la inmunidad

► Ayuno

El ayuno conduce a la atrofia de los órganos linfoides, a una disminución del número y de la función de los leucocitos circulantes y a alteraciones físicas y funcionales de las barreras epiteliales **(Tabla 3)**. Como consecuencia, se produce un aumento de la sensibilidad a las infecciones originadas por microorganismos saprofitos endógenos, como los de la piel o los del intestino, y exógenos, como los microorganismos nosocomiales.

En el perro, el ayuno provoca una disminución del número de los linfocitos circulantes, una disminución de la proliferación linfocitaria en respuesta a una estimulación y una alteración de la capacidad para producir una respuesta linfocitaria T o B específica de antígeno tras la administración de antígenos exógenos. Se reducen la quimiotaxis de los neutrófilos y la síntesis hepática de las proteínas de fase aguda *(Dionigi y col., 1977)*. Deficiencias nutricionales específicas pueden producir diversas alteraciones, la carencia de vitamina E reduce la proliferación linfocitaria en el perro, pero este efecto es parcialmente reversible gracias al aporte de suplementos con otros antioxidantes *(Langweiler y col., 1983)*. Si bien no se han evaluado de manera específica en el gato los efectos de la malnutrición sobre la inmunidad, es probable que no sean muy diferentes en esta especie. La concentración sérica de albúmina muestra una fuerte correlación con la condición corporal de los gatos que acuden a la consulta veterinaria y es probable que también exista correlación con la función inmune *(Chandler y Gunn-Moore, 2004)*.

► Leptina

En muchos leucocitos (linfocitos, monocitos y neutrófilos) existen receptores de la leptina. La leptina tiene una gran influencia sobre la inmunidad adquirida: por ejemplo, orienta el sistema inmune hacia una respuesta de tipo Th1 aumentando la secreción de IFN-γ y de TNF-α, y suprimiendo la respuesta linfocitaria de tipo Th2. La leptina estimula la producción, la maduración y la supervivencia de las células T del timo y aumenta la proliferación de las células T indiferenciadas y la secreción de IL-2. Así pues, durante el ayuno o en el curso de un periodo de pérdida de peso prolongado, la ausencia de secreción de leptina contribuye probablemente a inducir una situación de inmunosupresión, que puede corregirse ya sea por la administración de leptina o por un aumento de la masa grasa *(Meyers y col., 2005)*.

► Obesidad

En ningún estudio se ha evaluado hasta ahora la función inmune en el gato obeso. Es posible que la obesidad en el gato provoque modificaciones de la inmunocompetencia similares a las constatadas en el hombre y en numerosos estudios en roedores.

En las especies estudiadas, la obesidad provoca una reducción de la respuesta linfocitaria a la estimulación; la normalización de la respuesta se observa como consecuencia de una pérdida de peso. En el hombre y en los roedores obesos se ha descrito una reducción de la función de los linfocitos citolíticos (células NK), una modificación del cociente leucocitario CD8: CD4 y una reducción de la explosión oxidativa.

Cada vez se reconoce más la obesidad como un estado asociado a una inflamación crónica. En efecto, se caracteriza por un aumento de las concentraciones de citoquinas inflamatorias circulantes y un aumento de la producción de las proteínas de fase aguda *(Tilg y Moschen, 2006)*. Las citoquinas inflamatorias son producidas por los macrófagos activados en el tejido adiposo en exceso, pero también son sintetizadas por los propios adipocitos. El estado de inflamación subclínica contribuye a la resistencia periférica a la insulina en el hombre y quizá también en el gato.

5 - Efecto de la respuesta inmune en función del estado nutricional

La respuesta inmune a las infecciones y a las neoplasias o secundarias a una enfermedad inmunomediada puede alterar el estado nutricional del paciente **(Tabla 4)**.

► Anorexia

En casi todas las enfermedades inflamatorias intensas se altera el consumo de alimento: esto va desde una simple disminución del apetito hasta la anorexia completa. Esta pérdida de apetito se considera una manifestación de la inflamación aguda. Las citoquinas inflamatorias, sobre todo la IL-1, la IL-6 y el TNF-α, son mediadores importantes de la disminución del apetito *(Langhans, 2000)*. Las citoquinas actúan sobre los núcleos centrales (hipotálamo) o sobre los nervios periféricos, los cuales producen a continuación señales ascendentes a través de las vías sensoriales aferentes hasta los centros del hambre.

El hecho de que la anorexia infecciosa sea casi universal en los mamíferos sugiere que aporta un beneficio. En efecto, forzar a un ratón séptico anoréxico a comer aumenta su mortalidad *(Murray y Murray, 1979)*. Este efecto perjudicial de la sobrealimentación en el curso de una septicemia y otras respuestas inflamatorias generalizadas se ha confirmado en otras especies, entre ellas el hombre (véase más adelante).

Tabla 4 - Impacto de la respuesta inmune sobre el estado nutricional

	Mecanismos	Ejemplos de efectos secundarios
Disminución del consumo de alimento	IL-1, IL-6, TNF-α: efectos sobre el sistema nervioso central y periférico	Pérdida de peso, pérdida de masa magra, pérdida de masa grasa, deficiencias nutricionales
Malabsorción de los nutrientes	Atrofia de las microvellosidades intestinales, enteritis	Disminución de la absorción de las vitaminas liposolubles, carencia de vitamina B_{12}
Aumento de las pérdidas de nutrientes	Enteritis, aumento de la permeabilidad glomerular	Hipoproteinemia, carencia de vitamina A
Aumento de las necesidades nutricionales	Fiebre, replicación leucocitaria, reparación tisular	Aumento de las necesidades de glutamina, tocoferol, ácido fólico, vitamina A, ¿necesidades energéticas?
Alteración del metabolismo y del trasporte sistémico		Resistencia a la insulina e hiperglucemia, hiperlipidemia, disminución de la glutamina sérica

Tabla 5 - Componentes séricos que varían a lo largo de la respuesta inflamatoria aguda (reactivos de fase aguda)

Reactivos positivos de fase aguda en mamíferos	Reactivos negativos de fase aguda en mamíferos
TNF-α, IL-1, IL-6,000000000	Proteína de unión al retinol
Cortisol	Albúmina
Proteína C- reactiva, amiloide sérico A, fibrinógeno, haptoglobulina, ceruloplasmina	Transferrina
Cobre	Hierro, zinc, calcio

Estos datos sugieren que el riesgo de sobrealimentación debe tenerse en cuenta en pacientes sépticos graves, y debe elaborarse una dieta adecuada. Aunque no se trata de preferir el ayuno a la nutrición asistida en infecciones graves, es importante considerar las respuestas evolutivas a la anorexia y las alteraciones metabólicas asociadas ya que podrá permitir desarrollar la fórmula de la dieta ideal.

► Respuesta inflamatoria aguda

La respuesta inflamatoria aguda es una reacción sistémica importante del organismo a alteraciones locales o generalizadas de su homeostasis cuyo origen puede ser infeccioso, traumático, quirúrgico o neoplásico. También puede deberse a una patología inmunomediada. Las citoquinas activan los receptores de diferentes células diana e inducen una reacción sistémica cuyo resultado es la activación del eje hipotálamo- hipófisis - adrenal, la reducción de la secreción de la hormona de crecimiento y un cierto número de cambios físicos caracterizados clínicamente por fiebre, anorexia, un equilibrio negativo de nitrógeno y un catabolismo de las células musculares *(Gruys y col., 2005)*. También se constatan efectos endocrinos (disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), aumento de la ACTH y de los glucocorticoides) y nutricionales (disminución de las concentraciones de calcio, zinc, hierro, vitamina A y α-tocoferol, modificación de la concentración plasmática de diversas proteínas) **(Tabla 5)** *(Gruys y col., 2005)*.

La respuesta inflamatoria aguda a una herida o a una infección está asociada a una alteración del metabolismo de muchos oligoelementos, en particular, el hierro, el zinc y el cobre. El descenso del hierro y del zinc y el aumento del cobre en el suero tienen su origen en modificaciones de la concentración de proteínas de ciertos tejidos específicos, dichas concentraciones están controladas por las citoquinas, en concreto por la IL-1, el TNF-α y la IL-6. Estos efectos son aspectos de la fase de respuesta aguda precoz considerados como beneficiosos.

Además de la disminución del zinc, del hierro y de la albúmina sérica, se ha descrito una disminución de la transferrina, de la globulina de unión al cortisol, de la transtiretina (TTR) y de la proteína de unión al retinol. Durante una infección crónica y un estado inflamatorio se altera el metabolismo de la vitamina A, lo que agrava la carencia de esta vitamina observada en los niños y en las mujeres embarazadas en los países en vías de desarrollo donde existe malnutrición *(Stephensen, 2001)*. La carencia de vitamina A ejerce un retrocontrol negativo sobre la inmunidad produciendo uno de los efectos inmunosupresores mejor descritos de la malnutrición.

► Caquexia

El ayuno (la simple privación de energía) se acompaña de adaptaciones metabólicas que permiten asegurar la disponibilidad de los nutrientes esenciales para los órganos vitales. El ayuno provoca una disminución de la secreción de insulina y un aumento moderado del cortisol, lo que provoca el catabolismo muscular y lipólisis. La lipólisis libera ácidos grasos que son captados por el hígado, incluidos en las lipoproteínas (lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL) y devueltos a la circulación en compañía de cuerpos cetónicos, fuente de energía para la mayoría de las células corporales. Los aminoácidos liberados por el músculo son utilizados por el hígado para la síntesis de proteínas esenciales (como las proteínas de la coagulación), así como por el riñón y el hígado para la síntesis de glucosa para los tejidos que dependen de ella (leucocitos, eritrocitos). Como los tejidos (por ejemplo, el cerebro) son capaces de utilizar los cuerpos cetónicos en lugar de la glucosa, la liberación de aminoácidos del músculo se ralentiza y la masa magra se preserva. Todas estas adaptaciones metabólicas son reversibles con el simple aporte de alimento.

Las respuestas inflamatorias intensas inducen asimismo una serie de modificaciones metabólicas que aceleran la lipólisis y el catabolismo muscular, produciendo sustancias de desecho que no pueden explicarse tan sólo por la disminución del consumo de alimento **(Tabla 6)**. A diferencia de lo que ocurre en el caso de un simple ayuno, durante la caquexia, la nutrición asistida no permite frenar la pérdida de

masa magra, sólo aumenta la masa grasa. Se observa caquexia durante la septicemia, enfermedades inflamatorias no sépticas, en el cáncer o la insuficiencia cardiaca. La caquexia es la causa de un 30 a un 80 % de las muertes ligadas al cáncer en el ser humano (fallo diafragmático, edema, inmunosupresión) *(Kotler, 2000)*.

Las citoquinas inflamatorias, en particular la IL-6, el TNF-α y la IL-1, son en gran parte responsables de estas alteraciones, por medio de efectos locales en el punto de inflamación, pero también a través de sus efectos endocrinos (IL-6).

Por ejemplo, en el curso de una infección intensa, el TNF-α circulante participa en la aceleración de la lipólisis: al activar el sistema ubiquitina-proteosoma, este factor es responsable en gran medida del catabolismo muscular exagerado que acompaña a la caquexia *(Camps y col., 2006)*. Más allá de la pérdida general de masa magra, el metabolismo concreto de los aminoácidos puede también estar alterado. En los gatos infectados por el virus de la inmunodeficiencia felina, como en el hombre afectado por el virus de la inmunodeficiencia humana, el IFN-γ producido en respuesta a la infección acelera el catabolismo del triptófano, lo que desencadena una caída de su concentración en suero *(Kenny y col., 2007)*. Las consecuencias exactas de esta respuesta metabólica todavía se conocen mal, pero plantean la cuestión del posible interés terapéutico de un enriquecimiento en derivados del triptófano, como la niacina o la melatonina, para los gatos infectados por el FIV.

Tabla 6 - Diferencias metabólicas entre el ayuno y la caquexia

Parámetros	Ayuno	Inflamación/caquexia
Peso corporal	–	⇩ o sin cambio
Masa magra	⇩⇩⇩	⇩⇩
Necesidades energéticas en reposo	⇩⇩⇩	⇧ o sin cambio
Necesidades de energía metabólica	⇩⇩⇩	⇩
Síntesis proteica	⇩⇩⇩	⇧ ou ⇩
Degradación proteica	⇩⇩	⇧⇧⇧
Insulina sérica	⇩⇩	⇧⇧⇧
Cortisol sérico	Sin cambio	⇧⇧⇧
Glucosa sérica	Sin cambio	⇧⇧⇧
Lípidos séricos	⇧ VLDL, ⇧ ácidos grasos ⇧⇧⇧ cuerpos cetónicos	⇧⇧ VLDL, ⇧⇧ ácidos grasos ⇩ cuerpos cetónicos

Durante el curso de las enfermedades inflamatorias aumenta en exceso la secreción pospandrial de insulina, pero la mayor parte de las células (sobre todos las células hepáticas) son resistentes a este efecto. Esta resistencia impide la utilización de la preciada glucosa, que de este modo se conserva para los tejidos esenciales (cerebro, eritrocitos, leucocitos). El aumento masivo del cortisol provoca una lipólisis y proteólisis importantes, lo que aumenta el aporte de ácidos grasos libres y de aminoácidos al hígado, pero agrava considerablemente la pérdida muscular y el consumo de proteínas musculares. Dado que el hígado es resistente a la insulina, la nutrición asistida no le impide seguir produciendo glucosa, de donde deriva el riesgo de hiperglucemia *(Andersen y col., 2004)*.

► Riesgos de sobrealimentación e hiperglucemia

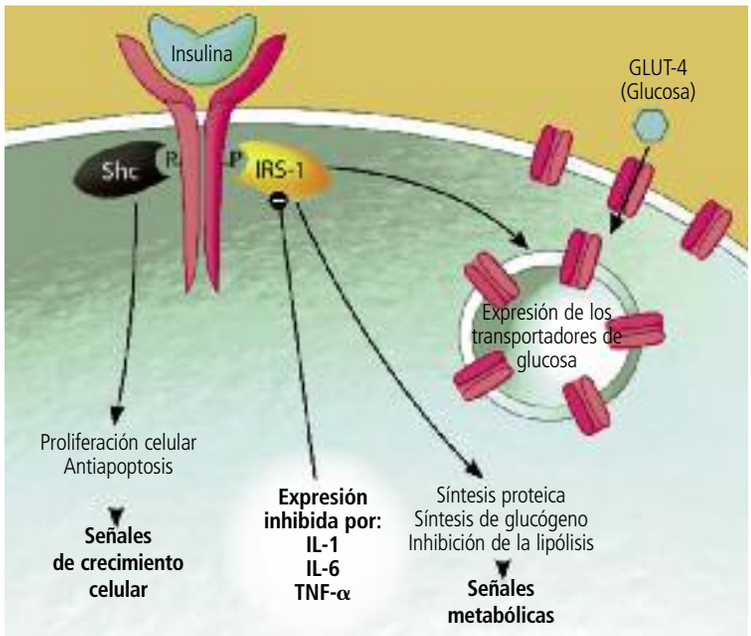
> Hiperglucemia: ¿más que una cifra?

Cualquier enfermedad aguda grave puede provocar:
- hiperglucemia
- resistencia a la insulina
- aumento de la producción de glucosa hepática.

Esto se denomina "diabetes por estrés". En otro tiempo esta resistencia a la insulina y esta hiperglucemia se consideraban respuestas adaptativas tendentes a fomentar la captación de glucosa por los tejidos esenciales antes que por los músculos. Por tanto los veterinarios y los médicos toleraban una hiperglucemia moderada.

En 2001, se realizó un estudio en 1548 pacientes humanos ingresados en cuidados intensivos para determinar si un control riguroso de la glucosa sanguínea era beneficioso en caso de enfermedad grave *(van den Berghe y col., 2001)*. La glucosa sanguínea se mantuvo por debajo de 6 mmol/l (110 mg/dl) mediante la insulinoterapia mantenida. Sorprendentemente, la mortalidad de los pacientes disminuyó un 43 %, y un 10,6 % en el caso de los pacientes hospitalizados durante períodos prolongados. Además, se constataron otras consecuencias positivas:

Figura 10 - Efectos metabólicos de la insulina sobre la célula



En los estados inflamatorios generalizados, las citoquinas disminuyen la expresión del sustrato del receptor de insulina-1 (IRS-1), lo que impide la expresión del transportador de la glucosa (GLUT-4) y produce una resistencia periférica a la insulina. Sin embargo, existen otras vías de señalización que estimulan la proliferación celular e inhiben la apoptosis existente. La hiperinsulinemia persistente en respuesta a una hiperglucemia, provoca señales exageradas y disfunción celular.

- disminución del tiempo de hospitalización
- menos infecciones nosocomiales
- menos casos de insuficiencia renal aguda
- menos anemia
- menos casos de insuficiencia hepática
- menos disfunciones multiorgánicas
- menos debilidad muscular.

Aunque no se ha realizado ningún estudio similar en el gato, es común observar "hiperglucemia por estrés" en gatos gravemente enfermos. Este fenómeno ocurre también en el perro en situación crítica. La hiperglucemia en el momento del ingreso del animal está relacionada con un mayor tiempo de hospitalización y, por otro lado, las infecciones son también más frecuentes en los perros hiperglucémicos que en los normoglucémicos *(Torre y col., 2007)*. El mismo estudio demostró que los perros que fallecen durante la hospitalización presentan una glucemia media más elevada que los perros que sobreviven.

> ¿Es tóxica la glucosa?

La hiperglucemia no suele ser tóxica a corto plazo. Normalmente las células están relativamente protegidas de la hiperglucemia por una regulación a la baja de los transportadores de glucosa. Sin embargo, si bien la insulina segregada en los estados inflamatorios no provoca una disminución de la glucosa sanguínea, induce otros signos en el seno de las células **(Figura 10)**. La hiperglucemia estimula pues la secreción continua de insulina, la cual induce en numerosos tipos de células modificaciones metabólicas habituales en el período pospandrial pero inapropiadas en caso de enfermedad. Estas alteraciones se han confirmado durante la septicemia en el perro.

Además, aunque existe una resistencia relativa a la insulina, como mínimo entra un poco de glucosa en algunas células, lo que provoca un exceso de este metabolito en las células neuronales, endoteliales o alveolares, así como en las células de la musculatura lisa vascular y de los túbulos renales.

Esta asociación entre señales insulínicas exageradas y el exceso de glucosa induce numerosos riesgos patológicos, como son:
- insuficiencia renal aguda
- aumento de la hemólisis y anemia
- polineuropatía, edema cerebral, depresión, convulsiones
- inmunosupresión y una disminución de la fagocitosis y de la citotoxicidad
- septicemia
- aumento de la permeabilidad vascular, disminución de la capacidad de respuesta, activación de la coagulación y coagulación intravascular diseminada.

> Recomendaciones nutricionales en caso de enfermedad inflamatoria grave

El aporte excesivo de hidratos de carbono agrava la hiperglucemia y aumenta la morbilidad, en tanto que un aporte excesivo de materias grasas incrementa la carga hepática y favorece el desarrollo de una lipidosis y de una disfunción hepática. En la **Tabla 7** se presentan las recomendaciones nutricionales en caso de enfermedades inflamatorias graves.

Tabla 7 - Recomendaciones nutricionales en la enfermedad inflamatoria grave

- Aportar únicamente las necesidades energéticas en reposo (NER), salvo si se observa una pérdida de peso
> PERO asegurarse de que se ingiere la cantidad de energía proporcionada.
- Vigilar la hiperglucemia y la hiperlipidemia.
> Si se identifican, disminuir la ingesta pero continuar con la nutrición enteral.
- Aportar un alimento rico en proteínas y en materias grasas
> Pero tener en cuenta la posibilidad de una malabsorción de los lípidos.
- Comenzar con un 25 % de las necesidades de energía en reposo durante las primeras 24 horas
> Después ir pasando de manera progresiva a un 50 %, un 75 % y, por último, a un 100 %.
- Pesar a diario.

6 - Respuesta inmune a los antígenos alimentarios (tolerancia oral)

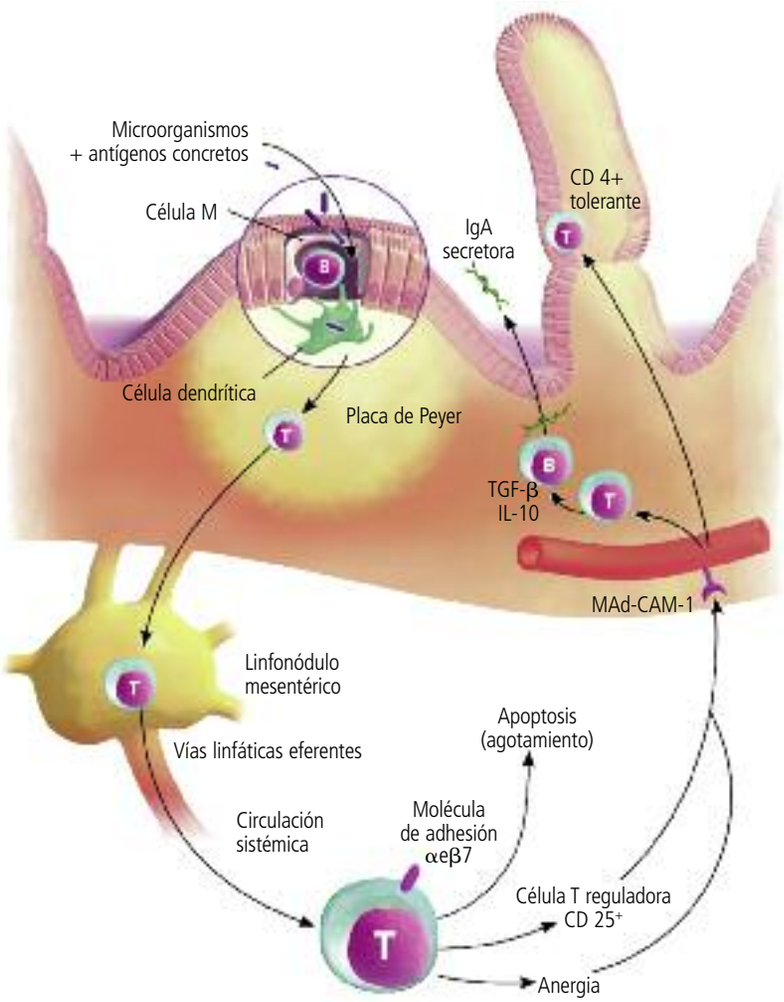
► Bases inmunológicas de la tolerancia oral

Los antígenos alimentarios extraños interaccionan con el sistema inmune intestinal para impedir reacciones inmunológicas inútiles e incluso perjudiciales. Por consiguiente, la inmunidad sistémica no reacciona durante el paso de este mismo antígeno a la circulación general. Esta ausencia de reactividad frente a antígenos absorbidos por vía oral se denomina tolerancia oral. Se genera de una manera activa, específicamente frente a un antígeno determinado, e implica la inducción de una respuesta inmune atípica.

Las placas de Peyer son las zonas primarias de inducción del sistema inmune intestinal. De manera inespecífica, o por medio de receptores, las células M presentes en el epitelio de la superficie de los folículos linfoides capturan antígenos insolubles, particulados, así como microorganismos enteros *(Brandtzaeg, 2001)*. A continuación, los antígenos y los microorganismos son transportados hacia los leucocitos presentes en las invaginaciones de la membrana basal, representados por las células B, los macrófagos y las células dendríticas. En el intestino normal, las células presentadoras de antígeno (CPA) están desprovistas de moléculas de coestimulación, como la CD80 y la CD86. Los antígenos transformados por estas CPA "no activadas" son presentados a continuación a las células B y T indiferenciadas del folículo, que tan sólo proliferan débilmente a continuación. Estos fenómenos se producen en un microambiente local diferente del presente en otras zonas del organismo y provocan la inducción de células T hiporreactivas, de tipo Th2 o Th3 *(Kellermann y McEvoy, 2001)*. Las células activadas progresan por el sistema linfático y llegan a la circulación general después de su paso previo por los ganglios linfáticos mesentéricos. Se fijan a continuación sobre la mucosa con ayuda de las moléculas de adhesión celular (CAM), expresadas de manera específica por las vénulas endoteliales de los tejidos mucosos. Los linfocitos B y T activados se integran también en la lámina propia y esperan así un segundo encuentro con su antígeno específico **(Figura 11)**.

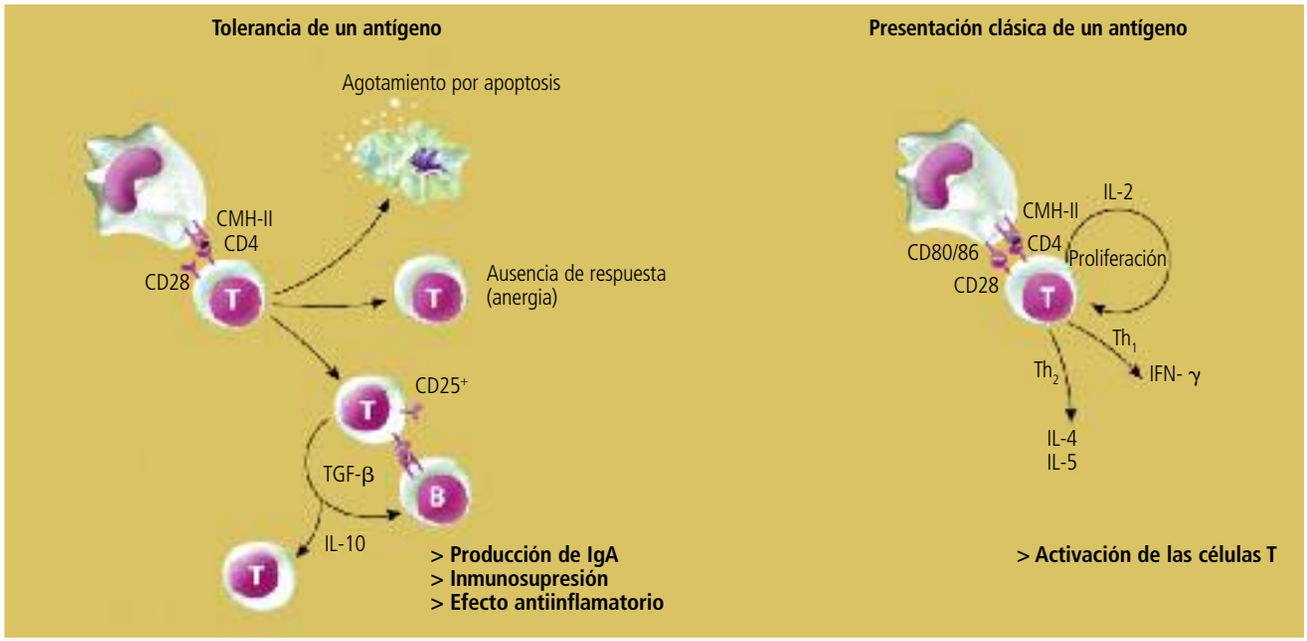
Las células activadas son capaces de segregar citoquinas, pero su diferenciación completa en células T efectoras o en plasmocitos puede que no tenga lugar sin una segunda exposición. Para que estos dos tipos de células puedan ser reexpuestas a los antígenos, antígenos intactos deben alcanzar la lámina propia. Las células epiteliales intestinales son responsables de la absorción de los antígenos, de su liberación hacía las CPA profesionales y de una presentación limitada a las célu-

FIGURA 11 - ACTIVATION Y DESTINO DE LOS LINFOCITOS INTESTINALES



Las placas de Peyer son los sitios primarios de inducción de la respuesta inmune frente antígenos de la luz intestinal. Las células dendríticas de las placas de Peyer o de los linfonódulos mesentéricos no suelen expresar las moléculas de coestimulación (como CD80 o CD86) e inducen apoptosis, anergia o supresión de la función de las células T. Los leucocitos activados en la mucosa expresan una molécula de adhesión única (αeb7) que se une a la MadCAM-1 expresada por las vénulas de la mucosa. Los linfocitos activados en el seno de la mucosa circulan y se convierten después en células efectoras en estos tejidos.

FIGURA 12 - CONCEPTO DE TOLERANCIA A LOS ANTÍGENOS DE LA LUZ INTESTINAL



A : En el intestino, las células dendríticas no expresan de manera generalizada las moléculas de coestimulación, como la CD80 o la CD86. La presentación del antígeno induce la tolerancia al antígeno por un fenómeno de agotamiento, de anergia o de inducción de los efectos reguladores o de los supresores de los linfocitos T.

B : Durante la presentación antigénica clásica, se expresan las moléculas de coestimulación que provocan la activación de los linfocitos T en Th1 o Th2.

las del CMH tipo II en la mucosa. En el intestino normal, estas CPA secundarias, como sus predecesoras, están desprovistas de moléculas de coestimulación, lo que contribuye a un ambiente de inducción de tolerancia. Los clones de células T efectoras que residen en el intestino normal producen citocinas Th2 y Th3, en concreto la IL-10 y el TGF-β, que orientan a las células B hacia la síntesis de plasmocitos secretores de IgA, a la vez que inhiben el desarrollo de linfocitos Th1 y la producción de IgG.

Es importante que el sistema inmune se reserve la posibilidad de volver a reaccionar rápidamente frente a los agentes patógenos. Esta capacidad de reconocer la patogenia se basa en la producción de "señales de peligro" por los receptores PAMP, como los TLR.

La expresión de los TLR2 y los TLR4 es baja o inexistente en las células de la mucosa del intestino normal del hombre, pero pueden ser sintetizados rápidamente en respuesta a citoquinas inflamatorias *(Abreu y col., 2001)*. La ausencia de estas "señales de peligro" provoca una presentación relativamente ineficaz de los antígenos por parte de las células presentadoras de antígeno intestinales, una síntesis muy reducida e incluso ausente de TNF-α/IL-1/IL-12 y la ausencia de expresión de la molécula de coestimulación CD80/86. Las células T activadas por dichas células presentadoras de antígeno se dividen menos ya que un número mayor de clones entra en apoptosis, mientras que las células de memoria supervivientes tienden a segregar IL-10, TGF-β o ninguna citoquina *(Jenkins y col., 2001)*. Esta asociación entre apoptosis, anomalías de funcionamiento de los clones supervivientes y células T secretoras de las citoquinas antiinflamatorias que orientan hacia la producción de IgA constituye la base de la tolerancia a los antígenos de la luz intestinal **(Figura 12)**.

La tolerancia oral reposa pues en el delicado equilibrio entre la inducción de IgA, el agotamiento de las células T, la anergia y la inmunosupresión, así como en la presencia de linfocitos específicos de antígenos capaces de responder a agentes patógenos invasores mediante un cambio de isotipo de los anticuerpos hacia la producción de IgM, IgE o IgG, y la producción de citoquinas inflamatorias como el IFN-γ, la IL-12 y la IL-6.

► Pérdida de la tolerancia a los antígenos alimentarios

La pérdida de la tolerancia frente a un antígeno alimentario produce una respuesta inmune convencional, pero generalizada, de efectos secundarios indeseables, como inflamación local o en otras zonas anatómicas. Esta respuesta se caracteriza por uno o varios de los siguientes hechos:

- inflamación local mediada por células: el estímulo crónico que provoca puede conducir a la formación de infiltrados linfocitarios intestinales característicos de las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino;
- producción local de anticuerpos distintos de las IgA: la producción de IgE provoca la activación de los mastocitos y una hipersensibilidad intestinal, es decir, una alergia alimentaria con signos gastrointestinales (vómitos o diarrea);
- la producción sistémica de anticuerpos: las IgE circulantes provocan la degranulación de los mastocitos en las zonas extraintestinales y reacciones de hipersensibilidad dérmica, es decir, una alergia alimentaria con prurito como signo clínico.

No se han descrito en el gato los acontecimientos iniciadores que conducen a la pérdida de la tolerancia oral, o que impiden que se produzca, y siguen siendo poco comprendidos en cualquier otra especie. Los mecanismos que se han sugerido son los siguientes:

- *aumento de la permeabilidad de la mucosa:* por ejemplo, como consecuencia de una herida de la mucosa o en el intestino neonatal
- *coadministración de un adyuvante de la mucosa:* que activa e induce un cambio de fenotipo de las células intestinales dendríticas, como las enterotoxinas bacterianas
- *parasitismo:* el parasitismo intestinal del gato provoca una respuesta humoral sistémica exagerada que conlleva un aumento de la producción de IgE *(Gilbert y Halliwell 2005)*

En la actualidad se debate la importancia de las infecciones que provocan una respuesta inmune mediada por citoquinas Th1 en el marco de la prevención de las reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 en el hombre. Según la "hipótesis higiénica", en el niño, una falta de maduración del sistema inmune que frene el paso de una respuesta de tipo Th-2 a una de tipo Th-1 podría deberse a una presión microbiana insuficiente en las sociedades occidentales *(Romagnani, 2004)*. Según esta teoría, las infecciones bacterianas y víricas contraídas durante la infancia estimularían al sistema inmune a producir una respuesta de tipo Th-1, lo que reduciría la posibilidad de reacciones alérgicas mediadas por las Th2. La disminución de la carga microbiana en el entorno sería pues responsable de la persistencia de la respuesta neonatal de tipo Th-2 y favorecería, por tanto, las alergias.

El papel concreto de los parásitos en la modulación de las reacciones alérgicas, alimentarias o no, se viene debatiendo desde hace medio siglo. Según varios estudios bastante antiguos realizados en el hombre, en este último, como en el gato, los individuos parasitados serían más susceptibles de desarrollar alergias *(Warrell y col., 1975; Carswell y col., 1977; Kayhan y col., 1978)*. Por el contrario, la incidencia de las alergias es muy elevada en las poblaciones occidentales y progresa en los países en vías de desarrollo. La elevación de las citoquinas antiinflamatorias, como la IL-10, que se producen durante la infestación helmíntica crónica está inversamente relacionada con las alergias. Se ha sugerido que la respuesta del huésped a la presencia del parásito determina su predisposición a desarrollar enfermedades alérgicas y que la inducción de una buena respuesta antiinflamatoria (por ejemplo, IL-10) durante la estimulación constante del sistema inmune permite explicar la relación inversamente proporcional entre muchas infecciones y las alergias *(Yazdanbakhsh y col., 2002)*. Antes de aplicar la hipótesis higiénica al gato, conviene colocar en perspectiva el papel del parasitismo, así como de otras infecciones, y del desarrollo de la reacciones de hipersensibilidad alimentaria. Dado que en la mayoría de los casos, las IgE no parecen implicadas en los mecanismos inmunológicos de las reacciones alimentarias indeseables, el problema parece de entrada más complejo.

► Inmunogenicidad de los alimentos

Las reacciones adversas son asombrosamente frecuentes en la especie felina: representan hasta el 29 % de los casos de problemas digestivos crónicos en el gato *(Guilford y col., 2001)*.

Además, las enfermedades inflamatorias crónicas intestinales son la causa más frecuente de problemas digestivos crónicos en el gato; las dietas a base de proteínas nuevas o de proteínas hidrolizadas suelen ser eficaces para el tratamiento *(Nelson y col., 1984; Guilford y Matz, 2003)*. No obstante, si bien se sospechan mecanismos inmunológicos en un cierto número de estas reacciones, éstos no están confirmados. La respuesta inmune normal frente a antígenos alimentarios ingeridos en el gato se ha descrito parcialmente hace muy poco *(Cave y Marks, 2004)*. Resulta sorprendente que los gatos desarrollen una respuesta consistente en IgG e IgA séricas frente a las proteínas alimentarias cuando son alimentados con suspensiones acuosas o con alimentos húmedos.

El tubo digestivo del gato es relativamente corto, por lo que no está adaptado al consumo de alimentos poco digestibles *(Morris, 2002)*. Está bien establecido que el procedimiento industrial de enlatado disminuye la digestibilidad de las proteínas y que esto tiene efectos biológicos significativos en el gato *(Kim y col., 1996)*.

En los roedores y los conejos, la absorción intestinal de los antígenos insolubles y particulados se hace preferentemente a nivel de las células M que recubren las placas de Peyer *(Frey y col., 1996)*. Clásicamente, dichos antígenos provocan una inmunidad activa adaptada a los microorganismos. En estos animales, los antígenos solubles están asociados a la tolerancia oral *(Wikingsson y Sjoholm, 2002)*. Se ha demostrado igualmente que puede suprimirse la tolerancia oral cuando se mezclan proteínas solubles con emulsiones óleo-acuosas, provocando una fuerte respuesta humoral sistémica *(Kaneko y col., 2000)*. Este efecto puede afectar a la fabricación de alimentos industriales para animales de compañía: las interacciones entre proteínas y lípidos durante la preparación y la cocción del alimento pueden, en efecto, provocar fácilmente interacciones que no existirían en un principio.

La respuesta intestinal del pollo contrasta enormemente con la de los roedores, ya que los antígenos particulados inducen tolerancia, mientras que los antígenos solubles provocan una inmunidad activa *(Klipper y col., 2001)*. Si la naturaleza física de las proteínas alimentarias influye en la evolución del sistema inmune intestinal, esto puede tener implicaciones importantes para las especies que son alimentadas con alimentos diferentes a los que comían sus ancestros.

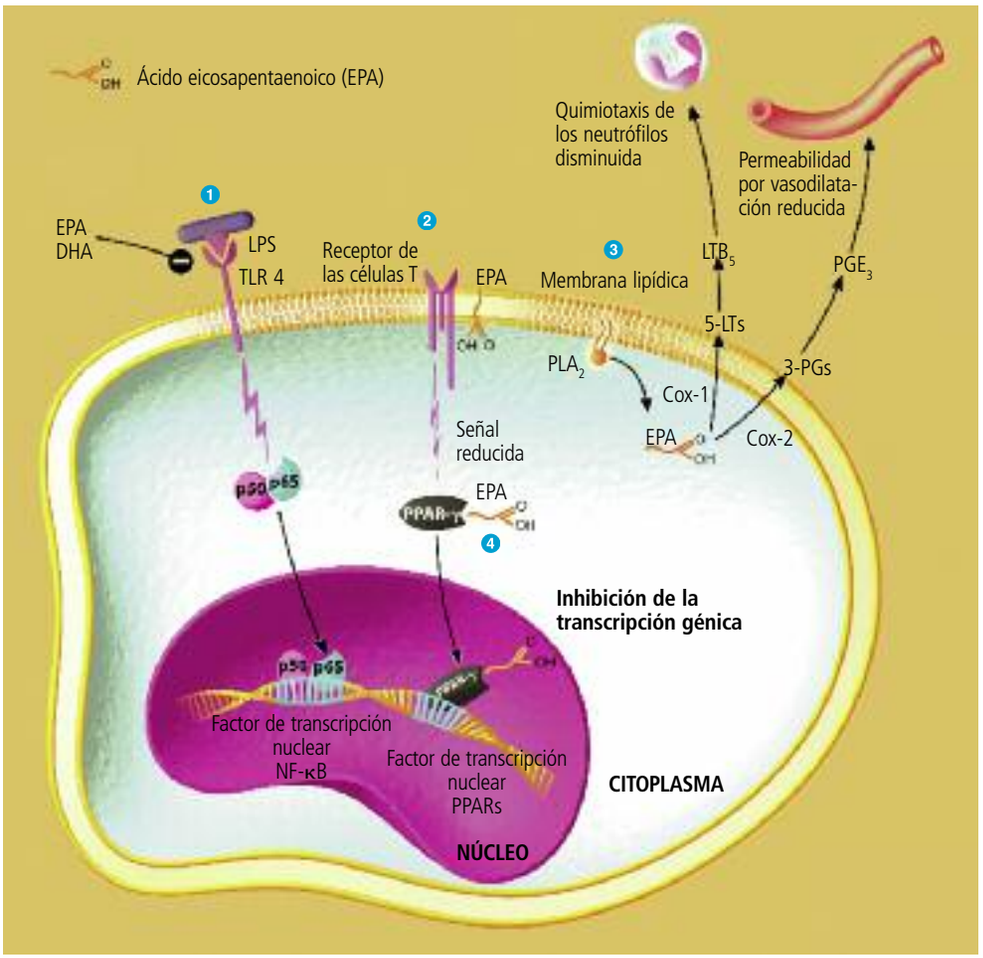
Como carnívoros estrictos, los felinos están adaptados a dietas de elevada digestibilidad.

Los alimentos industriales para animales domésticos son sometidos a un tratamiento térmico durante su fabricación. Este tratamiento térmico engendra un cambio de conformación tridimensional de las proteínas y este procedimiento puede destruir ciertos antígenos, aunque, por otro lado, también puede poner al descubierto sitios antigénicos antes escondidos, o crear otros nuevos. A temperatura elevada, pueden producirse igualmente reacciones de Maillard entre ciertos aminoácidos y los azúcares reductores: los compuestos finales se denominan melanoidinas y son responsables de un color marrón. Las melanoidinas tienden a ser menos digestibles y menos solubles y algunas son más alergénicas que las proteínas originales no cocinadas *(Maleki y col., 2000; 2003)*.

En el gato se ha evaluado el efecto del calentamiento durante el proceso de envasado sobre la inmunogenicidad de las proteínas alimentarias *(Cave y Marks 2004)*. A partir de las proteínas de soja y de caseína, el tratamiento térmico hace aparecer nuevos antígenos que estaban ausentes en el producto no calentado. Además, un producto de la caseína calentado induce una respuesta de IgA salivar que no es provocada por el producto crudo. Así pues, el procedimiento industrial puede alterar de manera cualitativa y cuantitativa la inmunogenicidad de las proteínas alimentarias. Si bien estas observaciones no son todavía significativas, en casos de enteritis se recomienda la utilización de fuentes proteicas muy digestibles o incluso proteínas hidrolizadas.

© Y. Lanceau/Royal Canin

FIGURA 13 - MECANISMOS DE MODULACIÓN DE LA INMUNIDAD POR LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS



Los ácidos grasos poliinsaturados pueden modular la respuesta inmune a través de varios mecanismos.

1. *Los PUFA n-3, EPA y DHA, pueden inhibir directamente las señales inducidas por el TLR4/LPS.*
2. *Los PUFA de 20 carbonos, EPA y ARA, dan lugar a eicosanoides con acciones biológicas diferentes.*
3. *Alteraciones de las propiedades físicas de los lípidos de la membrana celular inducen una disminución de las señales de los receptores de las células T.*
4. *El EPA se fija a la proteína citosólica PPAR-γ, que difunde a continuación hacia el núcleo, donde se une a secuencias específicas y puede inhibir la transcripción génica inducida por la activación del NF-κB.*

7 - Modulación nutricional de la inmunidad

► Ácidos grasos poliinsaturados

Los PUFA (*polyunsaturated fatty acids* o ácidos grasos poliinsaturados) pueden modular la respuesta inmune por medio de diversos mecanismos **(Figura 13)**.

> Producción de eicosanoides

El contenido en la dieta de PUFA determina las proporciones de ácido araquidónico (AAR), ácido graso omega -6 de 20 carbonos, ácido dihomo-γ- linolénico (DGLA) y ácido eicosapentaenoico (EPA n-3) en los fosfolípidos de las membranas celulares de los leucocitos y de otras células. Cuando se utiliza el ARA como sustrato, se sintetizan las prostaglandinas (PGE2), el tromboxano (TXA2) y los leucotrienos de la serie 4 (LTB4). Las prostaglandinas y el tromboxano de la serie 3 (PGE3 y TXA3) y los leucotrienos de la serie 5 (TLB5; **Figura 6**) proceden del EPA. El EPA y el ARA son sustratos simultáneos para la ciclo-oxigenasa (COX) y la lipo-oxigenasa (LOX). El EPA es un sustrato menos eficaz que la COX, lo que induce una menor producción de prostaglandinas. A la inversa, el EPA es el sustrato preferido de la LOX y, cuando están disponibles el EPA y el ARA, predomina la producción de los leucotrienos de la serie 5.

El uso de alimentos con elevadas cantidades de EPA puede disminuir hasta en un 75 % la producción de eicosanoides derivados del ARA. La conversión del ácido α-linolénico de 18 carbonos (ALA) en EPA no es significativa en el gato. Así pues, la suplementación de la dieta con ALA tendrá poco efecto sobre la inmunidad de los gatos.

El tromboxano TXA3 derivado del EPA es un agregante plaquetario y un vasoconstrictor mucho menos potente que el TXA2. A la inversa, la eficacia de las prostaciclinas PGI2 y PGI3 en lo que se refiere a la vasodilatación y la inhibición de la agregación plaquetaria es similar. Así pues, las dietas enriquecidas en PUFA omega-3 son más favorables para una menor trombosis y la mejoría de la microcirculación en los puntos de activación endotelial.

El leucotrieno LTB5 procedente del EPA es un vasoconstrictor y un quimioatrayente para los neutrófilos mucho menos potente que el LTB4, procedente del ARA. De igual forma, la PGE3 es biológicamente menos activa que la PGE2: estimula menos la fiebre, el aumento de la permeabilidad vascular y la vasodilatación. Sin embargo, la PGE2 y la PGE3 tienen una eficacia semejante en lo que concierne a la disminución de la producción de citoquinas Th1 y al paso de una respuesta Th1 a una respuesta Th2 en los linfocitos humanos *(Dooper y col., 2002)*.

Una dieta enriquecida en EPA provoca pues la producción de eicosanoides que son tan agonistas y equipotentes como los derivados del ARA. De modo que el efecto global de los PUFA sobre la inmunidad no está vinculado simplemente a una eficacia reducida de los eicosanoides derivados del EPA.

Los efectos y los mecanismos de la modulación de los eicosanoides por los lípidos alimentarios son complejos y todavía están muy poco descritos en el gato, aunque se atribuya un cierto valor a la teoría según la cual las dietas enriquecidas en ácidos grasos omega-3 tienen un efecto antiinflamatorio, en comparación con las dietas enriquecidas en ácidos grasos omega-6. También queda por determinar si las alteraciones de la producción de eicosanoides son significativas en la modulación de la inmunidad por los PUFA omega-3; es posible que otros mecanismos sean tan importantes o incluso más.

> Transcripción génica

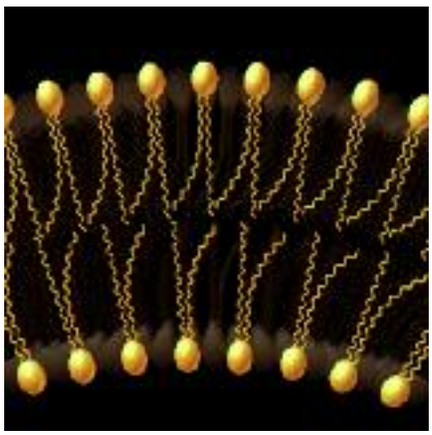
Los PUFA pueden alterar directamente la transcripción génica interaccionando con los receptores nucleares. Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) constituyen una familia de proteínas citosólicas que, una vez unidas a un ligando adecuado, difunden al interior del núcleo y refuerzan o inhiben la transcripción génica. Los PPAR están presentes en los macrófagos, las células T y B, las células dendríticas, las células endoteliales y otros tipos celulares *(Glass y Ogawa, 2006)*. El EPA y el DHA son ambos ligandos para el PPAR-α, el PPAR-γ y el PPAR-δ *(Kliewer y col., 1997)*. Los agonistas del PPAR-α inhiben la producción de TNF-α, IL-6 e IL-1, así como la producción de la iNOS, de la metaloproteasa-9 de la matriz y la expresión del receptor barrendero en los macrófagos activados *(Kostadinova y col., 2005)*. En los linfocitos T, los agonistas del PPAR-α inhiben la producción de IL-2 e, indirectamente, disminuyen por tanto la proliferación linfocitaria *(Glass y Ogawa, 2006)*.

Los PUFA omega-3 de cadena larga disminuyen la expresión de la COX-2, la LOX-5 y la proteína que activa la LOX-5 en los condrocitos. Por tanto, los PUFA alteran la síntesis de eicosanoides al nivel de la expresión génica así como aportando los sustratos a partir de los cuales se producen.

> Estructura de la membrana (Figura 14)

La incorporación del EPA en el lugar del ARA en los fosfolípidos de la membrana modifica las propiedades físicas y estructurales de las membranas celulares de los linfocitos. En concreto, está alterada la bicapa lipídica, en el seno de la cual se encuentra la mayor parte de los receptores celulares. *In vitro*, disminuyen las señales de transducción de los receptores de las células T, lo que frena por tanto la activación de los linfocitos T *(Geyeregger y col., 2005)*.

Figura 14 - Estructura de la membrana



La estructura básica de las membranas biológicas es siempre la misma: se trata de una bicapa lipídica compuesta por dos láminas juntas. Su espesor total es de 6 a 10 nm.

> Inhibición de la señal LPS

Los animales que reciben una dieta enriquecida en EPA o en DHA producen cantidades reducidas de citoquinas inflamatorias. Durante pruebas de provocación con microorganismos gramnegativos o con lipopolisacáridos, se observa una reducción de su morbilidad y su mortalidad. Además, las emulsiones lipídicas administradas a los pacientes humanos con septicemia provocan menores respuestas inflamatorias sistémicas como consecuencia de la disminución de la producción de TNF-α, IL-1, IL-6, e IL-8 por los macrófagos estimulados por el LPS *(Mayer y col., 2003)*.

El DHA y el EPA inhiben el aumento inducido por el agonista del TLR4 (el LPS) de las moléculas de coestimulación, el CMH tipo II, la inducción de la COX-2 y la producción de citoquinas mediante una supresión de la activación del NF-κB. A la inversa, los ácidos grasos saturados y el ácido láurico aumentan la expresión de la COX-2 por los antagonistas del TLR2 y del TLR4 (*Lee y col., 2004; Weatherill y col., 2005)*.

> Contenido dietético de PUFA, suplementación y ratios

A la complejidad de la producción de los eicosanoides y de sus efectos se añade la complejidad de las interacciones entre los ácidos grasos de origen dietético y el metabolismo. La predicción de los efectos de una determinada dieta debe tener en cuenta el conjunto de los siguientes elementos:
- el contenido total en materia grasa de la dieta
- las proporciones relativas de ácidos grasos de 18 átomos de carbono omega-3 y omega-6 (ALA, GLA y LA)
- las proporciones relativas de los ácidos grasos de 20 átomos de carbono omega-3 y omega-6 (ARA, DGLA y EPA)
- las cantidades absolutas de todos los ácidos grasos omega-3 y omega-6 individualmente
- los antecedentes nutricionales del animal
- el tiempo de exposición al alimento en cuestión.

Reducir la descripción del contenido de materias grasas de una dieta únicamente a su proporción omega-3/omega-6 proporciona tan sólo información limitada y potencialmente errónea.

Además, la suplementación de una dieta con una fuente de ácidos grasos omega-3 (como el aceite de pescado) tendrá efectos muy variados dependiendo de la naturaleza de la dieta y del animal. La mayoría de los alimentos industriales contienen concentraciones elevadas de ácido linoleico y la adición de una pequeña cantidad de ácidos grasos omega -3 tendrá tan sólo una pequeña influencia.

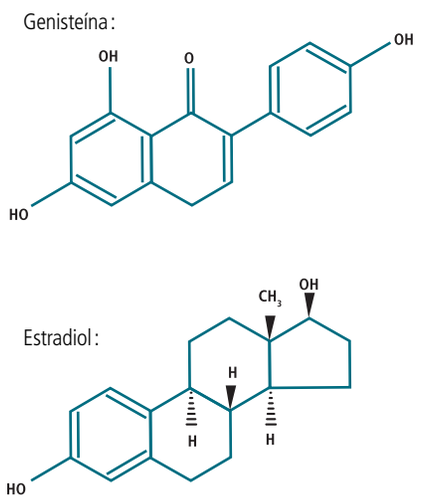
> Recomendaciones

No se disponen de datos suficientes que permitan hacer recomendaciones precisas relativas a la utilización de los PUFA alimentarios en el control de las enfermedades en el gato. Utilizando un contenido de materias grasas de en torno a 70 g/kg de MS, *Saker y col.* demostraron que una proporción omega-6: omega-3 de 1,3: 1 (utilizando aceite de maíz, grasa animal y aceite de arenque) disminuye la agregación plaquetaria *(Saker y col., 1998)*. Este valor da una estimación muy aproximada de las proporciones necesarias para modular la producción de eicosanoides, ya que no se midieron las concentraciones de EPA ni de ARA. Además, no se conocen las concentraciones dietéticas necesarias para obtener los otros efectos de los PUFA omega-3.

► Genisteína

La genisteína es un compuesto isoflavónico presente principalmente en las plantas de la familia de las leguminosas, como la soja, el trébol y la alfalfa *(Dixon y Ferreira, 2002)*. La genisteína tiene una estructura parecida a la del 17 β-estradiol, tal y como se describe en la **Figura 15**.

Figura 15 - Estructura de la genisteína y del 17 β-estradiol



In vivo, la genisteína tiene un papel fitoestrogénico: aumenta el peso uterino y el desarrollo de la glándula mamaria, estimula la secreción de prolactina en las ratas ovariectomizadas y funciona como una hormona estrogénica en ciertas líneas celulares dependientes de estrógenos *(Santell y col., 1997; Morito y col., 2001)*. Sin embargo, dada la complejidad de acción de los estrógenos en función de los tejidos, de las células, e incluso puede que en función del momento, la genisteína puede estar activa, inactiva o incluso tener una actividad antiestrogénica *(Diel y col., 2001)*.

> Inhibición de la tirosina quinasa y de la topoisomerasa II

Además de su actividad estrogénica, la genisteína inhibe a la tirosina quinasa fijándose de manera competitiva a su sitio de unión del ATP y forma complejos enzima-sustrato no productivos *(Akiyama y col., 1987)*. La inhibición de la tirosina quinasa inhibe a su vez numerosas cascadas de señalización linfocitaria que intervienen en la activación y la proliferación de los linfocitos, la activación de los neutrófilos y la producción de superóxidos, la fagocitosis bacteriana por parte de los macrófagos, las respuestas de anticuerpos y las respuestas de hipersensibilidad retardada *(Trevillyan y col., 1990; Atluru y col., 1991; Atluru y Atluru, 1991; Atluru y Gudapaty, 1993; Yellayi y col., 2002; 2003)*. La genisteína inhi-

be también la topoisomerasa II, provocando una ruptura en la doble cadena del ADN; se ha utilizado también como antineoplásico en el tratamiento del cáncer y como un inhibidor de la proliferación de los linfocitos *(Markovits y col., 198; Salti y col., 2000)*.

> Genisteína en la alimentación del gato

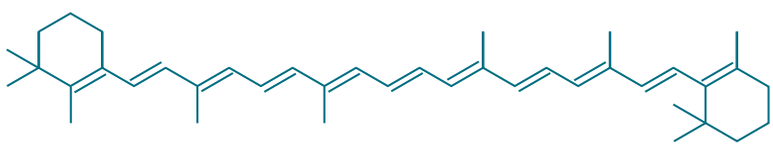
Los productos a base de soja son frecuentes en los alimentos industriales para gatos; la soja proporciona una fuente de proteínas, fibras y aceites poliinsaturados. Diversos alimentos industriales contienen pues concentraciones de genisteína suficientes como para modificar la respuesta inmune del gato. Se ha calculado el contenido en isoflavonas de diversos alimentos para gatos y las concentraciones obtenidas indican que un gato podría ingerir hasta 8,13 mg/kg *(Court y Freeman, 2002; Bell y col., 2006)*.

Se ha demostrado que una dosis oral de genisteína disminuye las células CD8 + circulantes, aumenta la explosión oxidativa de los neutrófilos y disminuye las respuestas de hipersensibilidad retardada. Los efectos inesperados de la genisteína sugieren que la acción de la genisteína sobre la inmunidad no son forzosamente extrapolables de una especie a otra.

► Carotenoides

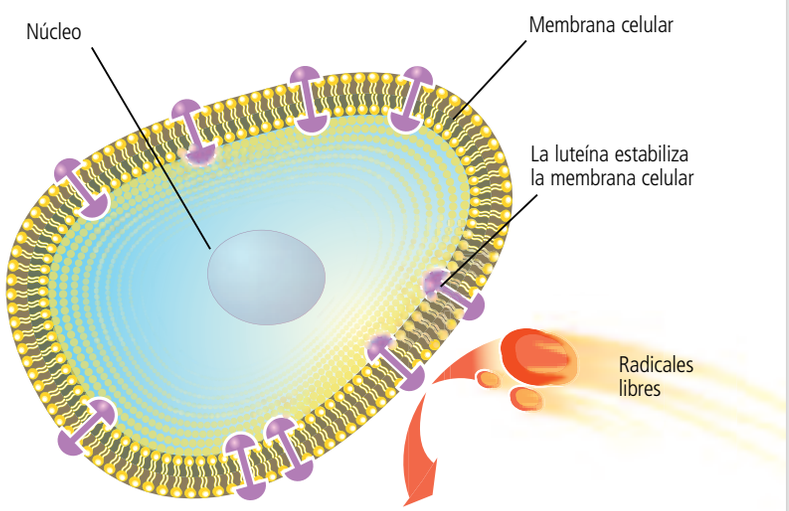
Los gatos son capaces de absorber carotenoides alimentarios como el β-caroteno y la luteína **(Figura 16)**. Cantidades significativas de estos dos compuestos se incorporan en las membranas de las organelas celulares, en particular en las de las mitocondrias, o de los linfocitos *(Chew y col., 2000; Chew y Park, 2004)*. Su eficacia para absorber y estabilizar los radicales libres **(Figura 17)**, así como su capacidad para localizarse en las mitocondrias, se combinan para hacer de ellos antioxidantes celulares de elección contra los oxidantes endógenos. Su localización en las membranas de las organelas les vuelve particularmente aptos para proteger las proteínas mitocondriales, los lípidos de membrana y el ADN. Además, dado que el NF-kB puede ser activado en los leucocitos en respuesta a un estrés oxidativo, los antioxidantes que se concentran en los leucocitos podrían reducir la activación del NF-kB. Cabría preguntarse entonces si tales efectos podrían ser de tipo antiinflamatorio, o incluso inmunosupresor, o si la simple protección antioxidante de la célula refuerza la inmunidad.

Figura 16 - Estructura de la luteína



β-caroteno

Figura 17 - Puntos de acción de la luteína



En la mayor parte de los estudios realizados hasta el momento, el enriquecimiento de un alimento en carotenoides con o sin actividad de vitamina A (β-caroteno frente a luteína) produce mayores respuestas inmunes en diversas pruebas diferentes *(Chew y Park 2004)*.

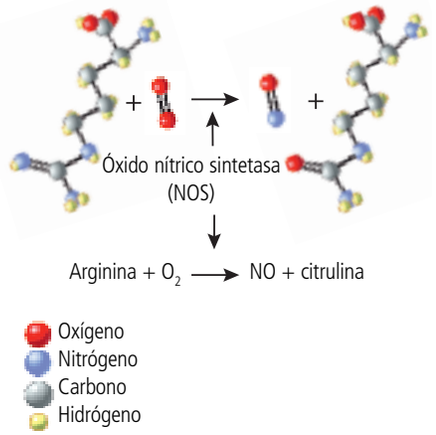
La incorporación de luteína en la dieta de los gatos afecta de manera significativa a la respuesta inmune *(Kim y col., 2000)*. Aumenta la hipersensibilidad retardada a una vacuna administrada por vía intradérmica, así como la proliferación de linfocitos *in vitro* consecutiva a la activación. Por último, aumenta la producción de inmunoglobulinas totales después de la vacunación *(Kim y col., 2000)*. En conjunto, los carotenoides parecen reforzar la inmunidad con independencia de su actividad de vitamina A, sin que se sepa si este efecto es aislado o está en parte vinculado a su poder antioxidante.

► Arginina

La arginina es un aminoácido esencial para los gatos, ya que son incapaces de sintetizarla en cantidad suficiente. Sin embargo, más allá de su papel esencial en el ciclo de la ornitina, hace tiempo que se sabe que la arginina refuerza ciertos aspectos de la inmunidad.

La L-arginina es oxidada a L-citrulina + •NO (óxido nítrico) por la NO sintetasa (NOS) **(Figura 18)**. La forma inducible en los leucocitos (iNOS) produce cantidades mucho mayores de •NO que las formas constitutivas endotelial (eNOS) o neuronal (nNOS). La producción de •NO posterior a la inducción de la iNOS en un fagocito activado está limitada sobre todo por la disponibilidad de arginina libre. Así pues, cualquier aumento de la arginina disponible aumenta el •NO producido por cualquier estímulo inflamatorio *(Eiserich y col., 1998)*.

FIGURA 18 - ORIGEN DEL ÓXIDO NÍTRICO (NO)



La reacción es catalizada por una enzima, la óxido nítrico sintetasa (NOS). Existen tres formas de NOS:
- *la NOS endotelial (eNOS): necesaria para el mantenimiento del tono vascular normal y como mediador fisiológico*
- *la NOS neuronal (nNOS).*
  La eNOS y la nNOS son formas constitutivas siempre presentes, pero en cantidades pequeñas.
- *la NOS inducible (iNOS), cuya actividad depende de estimulaciones por diversos mediadores inflamatorios, sobre todo las citoquinas, el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleuquina 1 (IL-1), así como por los radicales libres.*

El óxido nítrico es un radical libre. Sin embargo, en comparación con otros radicales libres, la molécula es relativamente estable en las condiciones fisiológicas, reaccionando únicamente con el oxígeno y sus derivados, los metales de transición y otros radicales libres. Esta débil reactividad, combinada con su lipofilia, permite a la molécula difundir fuera de su lugar de síntesis y actuar como señal intracelular, intercelular y quizá incluso sistémica.

El óxido nítrico es necesario para la maduración del epitelio intestinal. Es quizá el principal neurotransmisor que inhibe la motilidad intestinal y es esencial para el mantenimiento de un flujo sanguíneo mucoso normal. Además, el •NO inhibe la expresión de las moléculas de adhesión celular, limitando principalmente la entrada inútil de los leucocitos en los tejidos mucosos. El óxido nítrico inhibe la proliferación de las células T, disminuye la activación del NF-kB e induce una respuesta local desviada a una respuesta de tipo Th2. Sin embargo, contrastando con el hecho de que el •NO inhibe el NF-kB, factor principal de la transcripción proinflamatoria, algunos estudios sugieren que la inhibición por la iNOS puede aumentar la producción de citoquinas proinflamatorias.

Como se ha mencionado previamente, el •NO reacciona relativamente poco con otras moléculas. No obstante, puede interaccionar con el ion superóxido (O_2•–) para formar el peroxinitrito (ONOO–) cuya difusión, sin embargo, es limitada. Oxidante potente, el peroxinitrito no es un radical libre; es responsable de una gran gama de efectos tóxicos, que van desde la peroxidación lipídica a la inactivación de las enzimas y de los canales iónicos, pasando por la oxidación y la metilación de las proteínas, la lesión del ADN y la inhibición de la oxidación mitocondrial *(Virag y col., 2003)*. El efecto oxidante del ONOO – sobre las células depende de su concentración: el efecto tóxico de una concentración pequeña se ve enmascarado por la renovación de las proteínas y de los lípidos y por la reparación del ADN, en tanto que una concentración grande de ONOO– conduce a la apoptosis, e incluso a la necrosis celular. Dado que el •NO y el O_2•– se producen en puntos de inflamación, es razonable pensar que el ONOO– esté implicado en numerosos mecanismos patógenos.

Los efectos conjugados del O_2•– y del NO deberían conducir a efectos patógenos cuando las dos moléculas coexistan en la misma célula. En este contexto, debe tenerse en cuenta el hecho de que la iNOS sea capaz de generar O_2•– cuando no hay arginina disponible. Esto se observa en los macrófagos: cuando se dispone de poca arginina, se producen simultáneamente cantidades significativas de O_2•– y de NO, seguidas de inmediato de la formación intracelular de ONOO – *(Xia y Zweier, 1997)*.

El gran número de estudios contradictorios en los que se evalúa el papel del •NO en las enfermedades inflamatorias ha provocado una bipolarización de las opiniones entre quienes sostienen que el •NO es

Figura 19 – Interés de la suplementación con L-lisina durante la infección por el herpesvirus felino

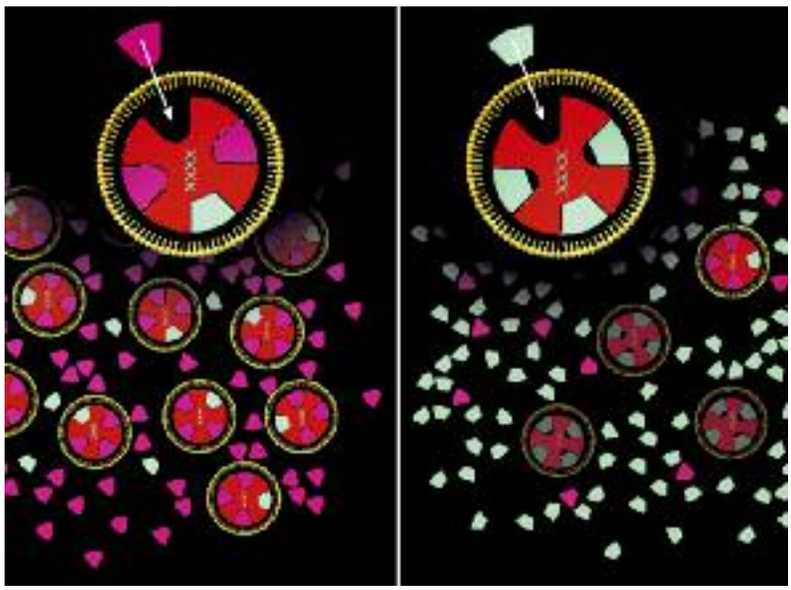


Figura 19a *- Replicación normal del herpesvirus felino en presencia de arginina.*

Figura 19b *- Inhibición de la replicación vírica cuando la L-lisina compite con la arginina por su entrada en las células.*

Más allá de un umbral crítico, la adición de L-lisina tiende a inhibir la replicación del herpesvirus felino in vivo e in vitro.

un protector y los que le atribuyen un papel patógeno. Los dos enfoques son, sin embargo, probablemente correctos. El destino de una molécula de •NO viene determinado por múltiples variables que determinan cuál será su papel:

- el lugar de producción
- el momento en el que se produce la molécula durante el curso de la enfermedad
- la cantidad de •NO producido
- el estado oxido-reductor del entorno
- la cronicidad de la enfermedad.

En líneas generales, parece que un aporte complementario de arginina, por vía parenteral u oral, refuerza la respuesta inmune en los individuos con traumatismos, que han sido sometidos a una intervención quirúrgica, que estén afectados por una malnutrición o que tengan una infección. Esta acción estaría ligada a su capacidad para aumentar la producción de •NO por medio de la iNOS en los neutrófilos y los macrófagos.

No obstante, en los casos de septicemia grave (como una infección acompañada de una respuesta inflamatoria general), el aumento de la producción de •NO puede ser nocivo debido a su efecto inotropo y cronotropo negativo, su capacidad para inhibir la coagulación y su potente acción vasodilatadora en las venas y las arterias *(Suchner y col., 2002)*.

La mayoría de las preparaciones enterales felinas contienen 1,5 a 2 veces la cantidad de arginina necesaria para el crecimiento. Sin embargo, en los casos de cuidados intensivos, la suplementación de la dieta con arginina se recomienda y utiliza mucho en Medicina Humana para fortalecer el sistema inmune. Si bien se han comunicado mejorías clínicas en ciertos estudios, se da el caso de que el estado de ciertos pacientes en situación crítica que padecen una inflamación sistémica, septicemia o una insuficiencia orgánica se deteriora con la suplementación de arginina *(Stechmiller y col., 2004)*. El enriquecimiento de las proteínas alimentarias en arginina puede, pues, manifestarse unas veces beneficioso y otras de forma nefasta.

► Lisina

Como se indica en la **Figura 2**, el alimento ingerido por el huésped puede perturbar directamente al agente patógeno. La interacción entre la lisina y el herpesvirus es un ejemplo de ello, aun cuando no se trate de un vínculo directo entre la dieta y la inmunidad **(Figura 19)**.

El genoma del herpesvirus felino (FHV-1) es semejante a los genomas de otros herpesvirus alfa y se han descrito diversas proteínas víricas diferentes *(Mijnes y col., 1996)*. Se utilizan los 20 aminoácidos principales, entre ellos la lisina *(Pellett y col., 1985)*. No obstante, cuando el herpesvirus se cultiva *in vitro*, no es necesario añadir lisina en el medio de cultivo, ya que la mezcla de aminoácidos libres intracelulares proporciona la poca lisina necesaria para la replicación vírica *(Maggs y col., 2000)*. Por el contrario, la ausencia de arginina o de histidina en el medio inhibe profundamente la replicación vírica, más que en el caso de otros aminoácidos *(Tankersley, 1964)*. La adición de lisina al medio de cultivo inhibe de hecho la replicación vírica, pero no se ha determinado con claridad el umbral crítico en el cual la replicación está inhibida. *Tankersley* (1964) demostró que la replicación normal se produce a 70 µg/ml, pero que a 180 µg/ml se da una gran inhibición. Es importante observar que, cuando los gatos reciben una dieta que contiene la cantidad de lisina considerada adecuada por el *National Research Council* (NRC) 2006 para una gata gestante (es decir, un 1,1 % en un alimento seco de 4000 kcal/kg) la concentración plasmática de lisina es de 14 ± 2,2 µg/ml *(Fascetti y col., 2004)*.

Se ha sugerido que, *in vitro*, la lisina compite con la arginina para entrar en las células **(Figura 19)**; *in vivo* esta competición es reforzada por la inducción de la síntesis de la arginasa renal y hepática. Sin embargo, *Fascetti y col.* demostraron que, incluso una concentración dietética importante de lisina no afecta a la concentración plasmática de arginina de los gatos en 2 semanas *(Fascetti y col., 2004)*.

- Cuando se administran 500 mg de monocloruro de L-lisina 2 veces al día a gatos 6 horas antes de la inoculación del herpesvirus felino 1, la concentración plasmática media es de 97 µg/ml. Se reducen los signos clínicos asociados a una infección aguda por el FHV-1, pero sin disminución de la carga vírica *(Stiles y col., 2002)*.
- Una dosis cotidiana de 400 mg dosis administrada a gatos con infección latente produce un pico medio de concentración plasmática de 65 µg/ml y una disminución de la carga vírica, pero no tiene efecto significativo sobre los signos clínicos *(Maggs y col., 2003)*.
- Por último, una dieta que contenga un 5,1 % de lisina (en un alimento que aporte alrededor de 4000 kcal/kg) está asociada a una concentración plasmática de 44 µg/ml en los gatos que lo consumen. Administrada a grupos de gatos infectados de forma latente y espontánea y que habían sufrido recientemente una enfermedad de las vías respiratorias superiores, no se observó efecto alguno sobre los signos clínicos ni sobre la carga vírica *(Maggs y col., 2007)*. Un grupo (el de los gatos macho) que recibió la dieta enriquecida en lisina presentó incluso signos clínicos más graves que los otros, suplementados o no, y un aumento de la carga vírica. Esta observación está probablemente más vinculada al estrés o a algún otro patógeno *(Mycoplasma felis, Bordetella bronchiseptica)* que a un efecto de la dieta, pero influye en los resultados de este estudio.

Hay que profundizar en la eficacia del tratamiento con L-lisina de la infección por el herpesvirus felino en los gatos con infección de las vías respiratorias superiores. Hasta este momento, la suplementación con lisina no ha mostrado un efecto tóxico. Experimentalmente, la ingesta de alimento es menor en los gatos que consumen dietas con un 13 % de lisina (dieta con 4000 kcal/kg), pero este nivel excede en gran medida las formulaciones de los alimentos para gatos *(Fascetti y col., 2004)*.

8 - Influencia de la vía de alimentación

Además de la composición y de la cantidad del alimento, la vía de administración (enteral o parenteral) también influye en la inmunidad innata y la adquirida *(Kudsk, 2002)*. La falta de estimulación enteral provoca una disminución de la producción de IgA intestinal y respiratoria, así como de la inmunidad antivírica y antibacteriana mediada por la IgA *(Renegar y col., 2001a)*. La nutrición parenteral está asociada a una mayor permeabilidad intestinal y a la migración de las bacterias de la luz intestinal hacia los ganglios linfáticos mesentéricos, el hígado y el bazo *(Kudsk, 2003a)*. En el gato sano, la nutrición parenteral (NP) administrada durante 2 semanas provoca la atrofia y la fusión de las microvellosidades del intestino delgado y aumenta el número de células inflamatorias *(Lippert y col., 1989)*. Estas modificaciones son reversibles cuando se reanuda la nutrición enteral.

La falta de nutrientes en la luz intestinal conlleva un aumento de la expresión de las moléculas de adhesión celular (CAM), sobre todo la CAM-1. La falta de nutrición enteral produce una infiltración linfocitaria persistente en la lámina propia; este fenómeno es reversible cuando se reanuda la alimentación enteral *(Ikeda y col., 2003)*. Además, un periodo de ayuno favorece la acumulación y la activación de los neutrófilos en los vasos intestinales *(Kudsk, 2002; 2003b)*.

En caso de activación, el aumento del número de neutrófilos adheridos a las microvellosidades a todo lo largo del tubo digestivo favorece las lesiones oxidativas y enzimáticas. El ayuno o la nutrición parenteral aumentan de manera significativa la expresión de las CAM-1 en el intestino y el hígado 3 horas después de la reperfusión. Estas mismas condiciones provocan una disminución de la IL-4 y la IL-10, que muestran correlación con la disminución de la IgA y el aumento de la CAM-1. La falta de nutrición enteral altera la coordinación entre la sensibilización, la distribución y la interacción entre las células T y B, que es importante en la producción de las IgA, el mantenimiento de las citoquinas normales del intestino y la regulación de la inflamación endotelial. La ausencia de nutrientes en la luz intestinal se considera pues un "primer choque" que aumenta la respuesta inflamatoria producida como consecuencia de una provocación secundaria en el tubo digestivo, pero también en los pulmones y en el hígado, y posiblemente en otros órganos.

La nutrición por vía enteral es más interesante durante el curso de lesiones graves de la mucosa intestinal por su efecto en la integridad intestinal. En caso de parvoviriosis canina, la nutrición enteral precoz disminuye el tiempo necesario para normalizar el apetito, vómitos y diarrea *(Mohr y col., 2003)*. De igual modo, durante una enteritis inducida por el metotrexato en el gato, es preferible la alimentación al ayuno o a la administración de una dieta purificada para resolver los signos clínicos, mantener la integridad de la mucosa intestinal y reducir al mínimo el riesgo de traslocación bacteriana *(Marks y col., 1997; 1999)*.

La inmunidad intestinal puede tener una influencia negativa o positiva sobre la aparición de una reacción inflamatoria generalizada consecutiva a un traumatismo grave, una cirugía o una infección. En el hombre, tras un traumatismo, la nutrición enteral disminuye la incidencia de las neumonías, en comparación con la nutrición parenteral o el ayuno. La nutrición enteral aumenta la producción de IgA secretoras en todos los lugares de la mucosa. Por el contrario, la falta de estimulación enteral altera de manera significativa la inmunidad mediada por estas inmunoglobulinas, entre otras la que permite eliminar los virus de las vías respiratorias superiores *(Renegar y col., 2001b; Johnson y col., 2003)*. Esto reviste importancia en Medicina Felina: la ausencia de nutrición enteral adecuada puede retrasar la cura de una infección de las vías respiratorias superiores por el calicivirus o el herpesvirus.

La ausencia de nutrientes enterales compromete la integridad intestinal: se acompaña de un aumento de la migración bacteriana y de un riesgo incrementado de septicemia. Estos cambios se observan durante el ayuno completo o durante la nutrición parenteral. El ayuno fomenta en el animal la producción de una respuesta inflamatoria exagerada, con independencia de cual sea la estimulación, y aumenta el riesgo de infección bacteriana del organismo a partir de las bacterias intestinales. La nutrición enteral permite reducir la respuesta inflamatoria y evitar el riesgo de septicemia. En comparación con la nutrición parenteral, la nutrición enteral es beneficiosa en los pacientes en fase crítica. En el hombre, la nutrición enteral disminuye el número de episodios de septicemia intensa o de shock séptico en los pacientes que no hayan tenido un shock séptico previo. Además, el tiempo de hospitalización es menor en comparación con la de los pacientes que han sido alimentados por vía parenteral *(Radrizzani y col., 2006)*. Este efecto, es tan significativo que ha llevado a ciertos autores a recomendar el abandono de la nutrición parenteral durante los cuidados intensivos cuando es posible administrar una nutrición enteral, aunque sea con un contenido calórico inicial bajo.

Conclusión

La nutrición puede modular la inmunidad reforzando, suprimiendo o modificando la naturaleza de la respuesta inmune. Los nutrientes que influyen más sobre la inmunidad son la glutamina, la arginina, los ácidos grasos poliinsaturados, los carotenoides y la genisteína. Estos nutrientes pueden intervenir en el metabolismo energético, ser precursores de mediadores, de antioxidantes o de modificadores de la transcripción génica, o inhibir ciertas funciones celulares. Si la supresión o estimulación del sistema inmune es beneficiosa o perjudicial depende de la enfermedad y del propio individuo.

Las respuestas inmunes alteran el estado nutricional por sus consecuencias metabólicas. Si la respuesta inmune es intensa y mantenida se provoca la caquexia, la cual no podrá resolverse únicamente mediante la alimentación. Los cambios metabólicos asociados a una reacción inflamatoria generalizada pueden inducir resistencia a la insulina e hiperglucemia, en tanto que la alimentación forzada puede aumentar la morbilidad y la mortalidad. El control estricto de la glucemia parece más importante que el cubrir exactamente las necesidades energéticas en reposo en los pacientes en cuidados intensivos. Para optimar la inmunidad de la mucosa y sistémica, es preferible la nutrición enteral a la nutrición parenteral.

Un efecto inmunosupresor puede ser beneficioso durante la enfermedad inflamatoria crónica intestinal, la artritis y las enfermedades autoinmunes. Los casos en los cuales el refuerzo de la inmunidad sería útil son peor conocidos. A la espera de disponer de más información, el soporte nutricional no debe orientarse a la inmunomodulación, sino centrarse en la prevención de las carencias nutricionales y evitar la sobrealimentación.

Preguntas más frecuentes sobre la nutrición y la inmunidad

P	R
¿Qué es la inmunonutrición?	**La inmunonutrición trata todos los aspectos de la nutrición que modulan la actividad del sistema inmune**, de la manera que sea. No obstante, este término se ha utilizado con más frecuencia para describir las intervenciones nutricionales que intentan mejorar el estado clínico de los pacientes en cuidados intensivos por medio de una modulación de su estado inmunitario. Existe una dieta óptima para cada animal y cada enfermedad, pero la composición puede variar mucho de un animal a otro o ser idéntica para enfermedades muy diferentes. La ambigüedad de este término ha contribuido a simplificar excesivamente el papel de la nutrición en las enfermedades inflamatorias graves y a proponer un enfoque supresor que da lugar a una única dieta (soluciones parenterales enriquecidas en glutamina, arginina y ácidos grasos poliinsaturados omega-3, durante la sepsis, por ejemplo).
¿Qué significa "reforzar la inmunidad"?	Cualquier respuesta inmune se califica de reforzada cuando está amplificada o exagerada o incrementada su eficacia. Sin embargo, reforzar la inmunidad no siempre beneficia al animal. Cuando un animal pasa de un estado de malnutrición a una nutrición adecuada, su respuesta inmune celular se normaliza y su sistema inmune se vuelve también normal. Por el contrario, durante una septicemia grave, en la cual los macrófagos y los neutrófilos activados contribuyen de manera significativa a las lesiones de los órganos vitales y de los vasos, el aumento de actividad de estas células puede agravar la morbilidad y la mortalidad. La suplementación con arginina en los pacientes ingresados en cuidados intensivos en Medicina Humana constituye el mejor ejemplo. En situación extrema, la supresión de la inmunidad puede ser beneficiosa en un animal que presente una enfermedad inmunomediada. El objetivo más frecuente de la suplementación de la dieta con ácidos grasos poliinsaturados omega -3 es el de reducir la inflamación. Por último, puede ser que el hecho de reforzar la inmunidad no sea ni beneficioso ni nocivo.
¿Puede tener la alimentación un efecto adverso sobre la inmunidad?	Dietas incompletas o desequilibradas pueden causar una disfunción inmunológica. Además, sobrealimentar a un animal con respecto a sus necesidades energéticas en reposo durante la inflamación sistémica puede provocar una hiperglucemia y una disfunción inmunológica.
¿Cuál es la dieta ideal en caso de septicemia grave?	La respuesta a esta pregunta no se conoce y ciertas intervenciones nutricionales pueden ser arriesgadas. Para los animales hospitalizados, hay que intentar sobre todo cubrir las necesidades y evitar la sobrealimentación y la deshidratación. En caso de septicemia grave, el objetivo razonable es cubrir las necesidades energéticas en reposo por medio de una dieta equilibrada administrada por vía enteral. El equilibrio nutricional ideal no se ha definido todavía para los estados infecciosos, pero se reconoce que un aporte excesivo tanto de hidratos de carbono como de proteínas como de grasas puede ser nefasto en este tipo de situación. En el gato, los peor tolerado durante la infección grave son los hidratos de carbono. Por tanto, se recomienda una dieta con contenido moderado de almidón (< 20 % de las calorías) pero alta en grasas y sin sobrepasar las necesidades energéticas en reposo.

P	R
¿En qué puede ser beneficiosa la anorexia en caso de septicemia?	**La anorexia activa el catabolismo muscular y la liberación de aminoácidos esenciales y de glutamina, permitiendo una función leucocitaria óptima.** Además, el catabolismo tisular incrementado aumenta la inmunovigilancia a través de una intensificación de la presentación de los autopéptidos a las moléculas del CMH-I. Por tanto, ofrecer una dieta desequilibrada puede alterar las respuestas leucocitarias y disminuir la eficacia de la eliminación del agente patógeno. **No obstante, cuando se trata directamente el agente infeccioso y se proporcionan cuidados intensivos, la intervención nutricional supera cualquier beneficio de la anorexia.** El estado del paciente mejorará si recibe una dieta altamente digestible, con un contenido de bajo a moderado de hidratos de carbono, que contenga glutamina y arginina en cantidades adecuadas, que esté suplementada con antioxidantes con respecto a las cantidades necesarias para el mantenimiento (en particular, ácido ascórbico y tocoferol) y si se evita la sobrealimentación.
¿Qué cantidad de aceite de pescado puede inducir una inmunosupresión en un gato?	Como se ha indicado antes, no se han realizado estudios suficientes como para permitir hacer recomendaciones. Además, **la cantidad necesaria depende del tipo y de la intensidad de la enfermedad así como del contenido en grasas del alimento.** Sin embargo, es probable que baste con aportar cantidades de ácidos grasos poliinsaturados omega -3 suficientes como para alcanzar por lo menos un cociente de 1,3: 1 (omega-6: omega-3). Consideremos este ejemplo: Un alimento seco de mantenimiento para un gato adulto contiene los siguientes ingredientes: pollo y productos derivados del pollo, maíz, grasa de ave, huevo deshidratado, pescado, pulpa de remolacha. El contenido total de omega -6 del alimento es de un 2,6 %, en tanto que el contenido total en omega -3 es de un 0,23 %. El alimento tiene una densidad energética de 4 kcal/g (16,8 kJ/g). Un gato de 4 kg, que ingiere a diario 200 kcal (842 kJ), consume 50 g de alimento que contiene 1,3 g de ácidos grasos omega-6 y 0,115 g de ácidos grasos omega-3. El cociente es por tanto de 11,3 (omega-6: omega-3). Por consiguiente, es necesario añadir 0,9 g de ácidos grasos omega-3 para reducir este cociente a 1,3. El aceite de salmón contiene aproximadamente un 34 % de ácidos grasos omega -3, y el resto está compuesto por ácidos grasos saturados o monoinsaturados y por una pequeña cantidad de los ácidos grasos omega -6. Por tanto, deben añadirse 2,6 gramos de aceite de salmón al alimento para reducir la proporción a 1,3. Este suplemento aporta otras 22 kcal (92 kJ) o un 11 % por encima de lo que es necesario. Como se ha indicado antes, no se ha determinado cuál es la variable más importante para la modulación de la inmunidad, en tanto que **la proporción más importante para el gato es probablemente la proporción ARA: EPA.** El cálculo que se acaba de hacer sirve como punto de partida teórico y un aporte menor no tendrá un efecto significativo.

Referencias

Abreu MT, Vora P, Faure E, et al. Decreased expression of Toll-like receptor-4 and MD-2 correlates with intestinal epithelial cell protection against dysregulated proinflammatory gene expression in response to bacterial lipopolysaccharide. J Immunol *2001; 167: 1609-1616.*

Akira S. Mammalian Toll-like receptors. Curr Opin Immunol *2003; 15: 5-11.*

Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. J Biol Chem *1987; 262: 5592-5595.*

Andersen SK, Gjedsted J, Christiansen C, et al. The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. J Leukoc Biol *2004; 75: 413-21.*

Atluru D, Jackson TM, Atluru S. Genistein, a selective protein tyrosine kinase inhibitor, inhibits interleukin-2 and leukotriene B4 production from human mononuclear cells. Clin Immunol Immunopathol *1991; 59: 379-387.*

Atluru D, Gudapaty S. Inhibition of bovine mononuclear cell proliferation, interleukin-2 synthesis, protein-tyrosine kinase and leukotriene B4 production by a protein-tyrosine kinase inhibitor, genistein. Vet Immunol Immunopathol *1993; 38: 113-122.*

Atluru S, Atluru D. Evidence that genistein, a protein-tyrosine kinase inhibitor, inhibits CD28 monoclonal-antibody-stimulated human T cell proliferation. Transplantation *1991; 51: 448-450.*

Bell KM, Rutherfurd SM, Hendriks WH. The isoflavone content of commercially-available feline diets in New Zealand. N Z Vet J *2006; 54: 103-138.*

Boza JJ, Maire J-C, Bovetto L, et al. Plasma glutamine response to enteral administration of glutamine in human volunteers (free glutamine versus protein-bound glutamine). Nutrition *2000; 16: 1037-1042.*

Brandtzaeg P. Nature and function of gastrointestinal antigen-presenting cells. Allergy *2001; 56 Supp 67: 16-20.*

Camps C, Iranzo V, Bremnes RM, et al. Anorexia-Cachexia syndrome in cancer: implications of the ubiquitin-proteasome pathway. Support. Care Cancer. *2006; 14: 1173-83.*

Carswell F, Merrett J, Merrett TG, et al. IgE, parasites and asthma in Tanzanian children. Clin. Allergy. *1977; 7: 445-53.*

Cave NJ, Marks SL. Evaluation of the immunogenicity of dietary proteins in cats and the influence of the canning process. Am J Vet Res *2004; 65: 1427-33.*

Chandler ML, Gunn-Moore DA. Nutritional status of canine and feline patients admitted to a referral veterinary internal medicine service. J Nutr *2004; 134: 2050S-2052S.*

Chew BP, Park JS, Weng BC, et al. Dietary beta-carotene absorption by blood plasma and leukocytes in domestic cats. J Nutr *2000; 130: 2322-2325.*

Chew BP, Park JS. Carotenoid action on the immune response. J Nutr *2004; 134: 257S-261S.*

Court MH, Freeman LM. Identification and concentration of soy isoflavones in commercial cat foods. Am J Vet Res *2002; 63: 181-185.*

Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. J. Allergy Clin Immunol *2005; 115: 1119-1128; quiz 1129.*

DeLeo FR, Allen LA, Apicella M, et al. NADPH oxidase activation and assembly during phagocytosis. J Immunol *1999; 163: 6732-6740.*

Diel P, Olff S, Schmidt S, et al. Molecular identification of potential selective estrogen receptor modulator (SERM) like properties of phytoestrogens in the human breast cancer cell line MCF-7. Planta Med *2001; 67: 510-514.*

Dionigi R, Ariszonta, Dominioni L, et al. The effects of total parenteral nutrition on immunodepression due to malnutrition. Ann Surg *1977; 185: 467-474.*

Dixon RA, Ferreira D. Genistein. Phytochemistry *2002; 60: 205-211.*

Dooper MM, Wassink L, M'Rabet L, et al. The modulatory effects of prostaglandin-E on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells are independent of the prostaglandin subtype. Immunology *2002; 107: 152-159.*

Eiserich JP, Patel RP, O'Donnell VB. Pathophysiology of nitric oxide and related species: free radical reactions and modification of biomolecules. Mol Aspects Med *1998; 19: 221-357.*

Esper DH, Harb WA. The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. Nutr Clin Pract *2005; 20: 369-376.*

Fascetti AJ, Maggs DJ, Kanchuk ML, et al. Excess dietary lysine does not cause lysine-arginine antagonism excess in adult cats. J Nutr *2004; 134: 2042S-2045S.*

Frey A, Giannasca KT, Weltzin R, et al. Role of the glycocalyx in regulating access of microparticles to apical plasma membranes of intestinal epithelial cells: implications for microbial attachment and oral vaccine targeting. J Exp Med *1996; 184: 1045-1059.*

Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, Gonzalez-Ojeda A, et al. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. Clin Nutr *2004; 23: 13-21.*

Fukuda K, Hirai Y, Yoshida H, et al. Free amino acid content of lymphocytes nd granulocytes compared. Clin Chem *1982; 28: 1758-1761.*

Geyeregger R, Zeyda M, Zlabinger GJ, et al. Polyunsaturated fatty acids interfere with formation of the immunological synapse. J Leukoc Biol *2005; 77: 680-688.*

Gilbert S, Halliwell RE. The effects of endoparasitism on the immune response to orally administered antigen in cats. Vet Immunol Immunopathol *2005; 106: 113-120.*

Glass CK, Ogawa S. Combinatorial roles of nuclear receptors in inflammation and immunity. Nat Rev Immunol *2006; 6: 44-55.*

Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, et al. Acute phase reaction and acute phase proteins. J Zhejiang Univ Sci B *2005; 6: 1045-1056.*

Guilford WG, Jones BR, Markwell PJ, et al. Food sensitivity in cats with chronic idiopathic gastrointestinal problems. J Vet Intern Med *2001; 15: 7-13.*

Guilford WG, Matz ME. The nutritional management of gastrointestinal tract disorders in companion animals. N Z Vet J *2003; 51: 284-291.*

Harris SG, Padilla J, Koumas L, et al. Prostaglandins as modulators of immunity. Trends Immunol *2002; 23: 144-150.*

Ikeda S, Kudsk KA, Fukatsu K, et al. Enteral feeding preserves mucosal immunity despite in vivo MAdCAM-1 blockade of lymphocyte homing. Ann Surg *2003; 237: 677-685.*

Jenkins MK, Khoruts A, Ingulli E, et al. In vivo activation of antigen-specific CD4 T cells. Annu Rev Immunol *2001; 19:23-45: 23-45.*

Johnson CD, Kudsk KA, Fukatsu K, et al. Route of nutrition influences generation of antibody-forming cells and initial defense to an active viral infection in the upper respiratory tract. Ann Surg *2003; 237: 565-573.*

Kaneko T, Terasawa Y, Senoo Y, et al. Enhancing effect of dietary oil emulsions on immune responses to protein antigens fed to mice. Int Arch Allergy Immunol *2000; 121: 317-323.*

Kayhan B, Telatar H, Karacadag S. Bronchial asthma associated with intestinal parasites. Am. J. Gastroenterol. *1978; 69: 605-6.*

Kellermann SA, McEvoy LM. The Peyer's patch microenvironment suppresses T cell responses to chemokines and other stimuli. J Immunol *2001; 167: 682-690.*

Kenny MJ, Baxter KJ, Avery NC, et al. Altered tryptophan metabolism in FIV-positive cats. *In. Pp 539-541. 2007*

Kim HW, Chew BP, Wong TS, et al. Modulation of humoral and cell-mediated immune responses by dietary lutein in cats. Vet Immunol Immunopathol *2000; 73: 331-341.*

Kim SW, Rogers QR, Morris JG. Maillard reaction products in purified diets induce taurine depletion in cats which is reversed by antibiotics. J Nutr *1996; 126: 195-201.*

Kitoh T, Asai S, Akiyama Y, et al. The inhibition of lymphocyte blastogenesis by asparaginase: critical role of glutamine in both T and B lymphocyte transformation. Acta Paediatr. Jpn *1992; 34: 579-583.*

Kliewer SA, Sundseth SS, Jones SA, et al. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. Proc Natl Acad Sci USA *1997; 94: 4318-4323.*

Klipper E, Sklan D, Friedman A. Response, tolerance and ignorance following oral exposure to a single dietary protein antigen in Gallus domesticus. Vaccine *2001; 19: 2890-2897.*

Kostadinova R, Wahli W, Michalik L. PPARs in diseases: control mechanisms of inflammation. Curr Med Chem *2005; 12: 2995-3009.*

Kotler DP. Cachexia. Ann Intern Med *2000; 133: 622-634.*

Kudsk KA. Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. Am J Surg *2002; 183: 390-398.*

Kudsk KA. Effect of route and type of nutrition on intestine-derived inflammatory responses. Am J Surg *2003a; 185: 16-21.*

Kudsk KA. Effect of route and type of nutrition on intestine-derived inflammatory responses. Am J Surg *2003b; 185: 16-21.*

Langhans W. Anorexia of infection: current prospects. Nutrition *2000; 16: 996-1005.*

Langweiler M, Sheffy BE, Schultz RD. Effect of antioxidants on the proliferative response of canine lymphocytes in serum from dogs with vitamin E deficiency. Am J Vet Res *1983; 44: 5-7.*

Lee JY, Zhao L, Youn HS, et al. Saturated fatty acid activates but polyunsaturated fatty acid inhibits Toll-like receptor 2 dimerized with Toll-like receptor 6 or 1. J Biol Chem *2004; 279: 16971-1699.*

Lippert AC, Faulkner JE, Evans AT, et al. Total parenteral nutrition in clinically normal cats. J Am Vet Med Assoc *1989; 194: 669-676.*

Maggs DJ, Collins BK, Thorne JG, et al. Effects of L-lysine and L-arginine on in vitro replication of feline herpesvirus type-1. Am J Vet Res *2000; 61: 1474-1478.*

Maggs DJ, Nasisse MP, Kass PH. Efficacy of oral supplementation with L-lysine in cats latently infected with feline herpesvirus. Am J Vet Res *2003; 64: 37-42.*

Maggs DJ, Sykes JE, Clarke HE, et al. Effects of dietary lysine supplementation in cats with enzootic upper respiratory disease. J Feline Med Surg *2007; 9: 97-108.*

Maleki SJ, Chung SY, Champagne ET, et al. The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. J Allergy Clin Immunol *2000; 106: 763-768.*

Maleki SJ, Viquez O, Jacks T, et al. The major peanut allergen, Ara h 2, functions as a trypsin inhibitor, and roasting enhances this function. J Allergy Clin Immunol *2003; 112: 190-195.*

Markovits J, Linassier C, Fosse P, et al. Inhibitory effects of the tyrosine kinase inhibitor genistein on mammalian DNA topoisomerase II. Cancer Res *1989; 49: 5111-5117.*

Marks SL, Cook AK, Griffey S, et al. Dietary modulation of methotrexate-induced enteritis in cats. Am. J. Vet. Res. *1997; 58: 989-96.*

Marks SL, Cook AK, Reader R, et al. Effects of glutamine supplementation of an amino acid-based purified diet on intestinal mucosal integrity in cats with methotrexate-induced enteritis. Am J Vet Res *1999; 60: 755-763.*

Mayer K, Meyer S, Reinholz-Muhly M, et al. Short-time infusion of fish oil-based lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. J Immunol *2003; 171: 4837-4843.*

Meyers JA, McTiernan A, Ulrich CM. Leptin and immune function: integrating the evidence. Nutr Res *2005; 25: 791-803.*

Mijnes JDF, vanderHorst LM, vanAnken E, et al. Biosynthesis of glycoproteins E and I of feline herpesvirus: gE-gI interaction is required for intracellular transport. J Virol *1996; 70: 5466-5475.*

Mohr AJ, Leisewitz AL, Jacobson LS, et al. Effect of early enteral nutrition on intestinal permeability, intestinal protein loss, and outcome in dogs with severe parvoviral enteritis. J Vet Intern Med *2003; 17: 791-8.*

Morito K, Hirose T, Kinjo J, et al. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta. Biol Pharm Bull *2001; 24: 351-356.*

Morris JG. Idiosyncratic nutrient requirements of cats appear to be diet-induced evolutionary adaptations. Nutr Res *2002; 15: 153-168.*

Murray MJ, Murray AB. Anorexia of infection as a mechanism of host defense. Am J Clin Nutr *1979; 32: 593-596.*

Nelson RW, Dimperio ME, Long GG. Lymphocytic-plasmacytic colitis in the cat. J Am Vet Med Assoc *1984; 184: 1133-1135.*

Newsholme P, Gordon S, Newsholme EA. Rates of utilization and fates of glucose, glutamine, pyruvate, fatty acids and ketone bodies by mouse macrophages. Biochem J *1987; 242: 631-636.*

Newsholme P, Newsholme EA. Rates of utilization of glucose, glutamine and oleate and formation of end-products by mouse peritoneal macrophages in culture. Biochem J *1989; 261: 211-218.*

Oehler R, Roth E. Regulative capacity of glutamine. Curr Opin Clin Nutr Metab Care *2003; 6: 277-282.*

Pellett PE, McKnight JLC, Jenkins FJ, et al. Nucleotide-sequence and predicted amino-acid sequence of a protein encoded in a small herpes-simplex virus-DNA fragment capable of trans-inducing alpha-genes. Proc Natl Acad Sci USA *1985; 82: 5870-5874*.

Plantinga EA, Hovenier R, Beynen AC. Qualitative risk assessment of chronic renal failure development in healthy, female cats as based on the content of eicosapentaenoic acid in adipose tissue and that of arachidonic acid in plasma cholesteryl esters. Vet Res Commun *2005; 29: 281-286*.

Preiser JC, Peres-Bota D, Eisendrath P, et al. Gut mucosal and plama concentrations of glutamine: a comparison between two enriched enteral feeding solutions in critically ill patients. Nutr J 2003; *2: 13*.

Radrizzani D, Bertolini G, Facchini R, et al. Early enteral immunonutrition vs. parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis: a randomized clinical trial. Intensive Care Med *2006; 32: 1191-2118*.

Renegar KB, Johnson CD, Dewitt RC, et al. Impairment of mucosal immunity by total parenteral nutrition: requirement for IgA in murine nasotracheal anti-influenza immunity. J Immunol *2001a; 166: 819-825*.

Renegar KB, Johnson CD, Dewitt RC, et al. Impairment of mucosal immunity by total parenteral nutrition: requirement for IgA in murine nasotracheal anti-influenza immunity. J Immunol *2001b; 166: 819-825*.

Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? Immunology. *2004; 112: 352-63*.

Saker KE, Eddy AL, Thatcher CD, et al. Manipulation of dietary (n-6) and (n-3) fatty acids alters platelet function in cats. J Nutr *1998; 128: 2645S-2647S*.

Salti GI, Grewal S, Mehta RR, et al. Genistein induces apoptosis and topoisomerase II-mediated DNA breakage in colon cancer cells. Eur J Cancer *2000; 36: 796-802*.

Santell RC, Chang YC, Nair MG, et al. Dietary genistein exerts estrogenic effects upon the uterus, mammary gland and the hypothalamic/pituitary axis in rats. J Nutr *1997; 127: 263-269*.

Schuller-Levis G, Mehta PD, Rudelli R, et al. Immunologic consequences of taurine deficiency in cats. J Leukoc Biol *1990; 47: 321-331*.

Stechmiller JK, Childress B, Porter T. Arginine immunonutrition in critically ill patients: a clinical dilemma. Am J Crit Care *2004; 13: 17-23*.

Stephensen CB. Vitamin A, infection, and immune function. Annu Rev Nutr *2001; 21: 167-192*.

Stiles J, Townsend WM, Rogers QR, et al. Effect of oral administration of L-lysine on conjunctivitis caused by feline herpesvirus in cats. Am J Vet Res *2002; 63: 99-103*.

Suchner U, Heyland DK, Peter K. Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill. Br J Nutr *2002; 87 Suppl 1: S121-132*.

Tankersley RV. Amino acid requirements of herpes simplex virus in human cells. J Bacteriol *1964; 87: 609*.

Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. Nat Rev Immunol *2006; 6: 772-783*.

Torre DM, deLaforcade AM, Chan DL. Incidence and clinical relevance of hyperglycemia in critically ill dogs. In. Pp 971-975. 2007

Trevillyan JM, Lu YL, Atluru D, et al. Differential inhibition of T cell receptor signal transduction and early activation events by a selective inhibitor of protein-tyrosine kinase. J Immunol *1990; 145: 3223-3230*.

Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med *2001; 345: 1359-1367*.

Virag L, Szabo E, Gergely P, et al. Peroxynitrite-induced cytotoxicity: mechanism and opportunities for intervention. Toxicol Lett *2003; 140-141: 113-124*.

Weatherill AR, Lee JY, Zhao L, et al. Saturated and polyunsaturated fatty acids reciprocally modulate dendritic cell functions mediated through TLR4. J Immunol *2005; 174: 5390-5397*.

Wikingsson L, Sjoholm I. Polyacryl starch microparticles as adjuvant in oral immunisation, inducing mucosal and systemic immune responses in mice. Vaccine. *2002; 20: 3355-3363*.

Xia Y, Zweier JL. Superoxide and peroxynitrite generation from inducible nitric oxide synthase in macrophages. Proc Natl Acad Sci USA *1997; 94: 6954*.

Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. Science. *2002; 296: 490-4*.

Yellayi S, Naaz A, Szewczykowski MA, et al. The phytoestrogen genistein induces thymic and immune changes: a human health concern? Proc Natl Acad Sci *2002; 99: 7616-7621*.

Yellayi S, Zakroczymski MA, Selvaraj V, et al. The phytoestrogen genistein suppresses cell-mediated immunity in mice. J Endocrinol *2003; 176: 267-274*.