

Modificación de la respuesta inmune en los ancianos con tratamientos nutricionales

B. ÁLVAREZ-FERNÁNDEZ, M. A. GARCÍA ORDÓÑEZ*, J. A. LÓPEZ TRIGO**,
J. M. MARÍN CARMONA**, R. GÓMEZ HUELGAS, C. JUÁREZ FERNÁNDEZ

*Unidad de Geriatria. Departamento de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga. *Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal de Antequera. Málaga. **Residencia de Mayores. Excmo. Ayuntamiento de Málaga*

MODIFICATION OF THE IMMUNE RESPONSE IN THE ELDERLY WITH NUTRITIONAL TREATMENTS

RESUMEN

Está bien documentado que se produce una alteración de la respuesta inmune asociada al envejecimiento. Este declinar puede contribuir a mucha de las enfermedades asociadas a la vejez como infecciones de repetición, cáncer y enfermedades autoinmunes. Es en la inmunidad mediada por células donde radica la principal disfunción, aunque con exactitud no está aclarada cual es la causa íntima que la produce, aunque ciertamente la menor presencia de un coestimulador del reconocimiento y la respuesta inmune como el receptor CD28, parece jugar un papel clave junto al descenso de la actividad tímica.

La relación entre inmunidad y nutrición es conocida, así como la alta prevalencia de déficit nutricionales en los ancianos.

En este trabajo pasamos revista a lo publicado en relación a las posibilidades de mejorar la respuesta inmune en el anciano con tratamientos nutricionales.

PALABRAS CLAVE: Anciano. Respuesta inmune. Tratamientos nutricionales. Micronutrientes.

ABSTRACT

The aging associates to it unites alteration of the immune response, this is well documented. This alteration can contribute to much of the illnesses associated to the age like repetition infections, cancer and illnesses autoinmunes. Is in the immunity mediated by cells where the main dysfunction resides, although with accuracy it is not clarified which is the intimate cause that produces it, although certainly the smallest presence in a co-estimulative of the recognition and the immune response as the receiver CD28, seem to play a key paper between to the descent of the thymic activity.

The relationship between immunity and nutrition is known, as well as the high nutritional deficit prevalence in the elderly

In this work we pass reviews to that published in relation to the possibilities of improving the immune response in the elderly with nutritional treatments.

KEY WORDS: Elderly. Immune answer. Nutritional treatments. Micronutrients.

Álvarez-Fernández B, García Ordóñez MA, López Trigo JA, Marín Carmona JM, Gómez Huelgas R, Juárez Fernández C. Modificación de la respuesta inmune en los ancianos con tratamientos nutricionales. An Med Interna (Madrid) 2002; 19: 423-429.

INTRODUCCIÓN

Está bien documentado que se produce una alteración de la respuesta inmune asociada al envejecimiento. Ello puede contribuir a mucha de las enfermedades asociadas a la vejez como infecciones de repetición, cáncer y enfermedades autoinmunes.

Por otro lado, es sabido la relación existente entre la malnutrición proteico-calórica (DPC) y la depresión del sistema inmunitario (1-4), incluso en el caso de malnutriciones leves o déficit de ciertos micronutrientes parece que se afectan los mecanismos de defensa del paciente (5-10).

Muy pocos son los que ponen en duda la relación del estado nutricional y la respuesta inmune. Payette y cols. (11) quienes en 1990 publicaron un estudio prospectivo donde intentan estudiar si hay relación entre factores nutricionales y aspectos

inmunológicos como la actividad de las células *Natural Killer* (NK) y la síntesis de interleukina 2 (IL2). Aunque no encuentran esa relación, hay que señalar que en la población escogida los niveles séricos de micronutrientes y proteínas eran normales, incluso superiores a la normalidad ya que en su mayoría tomaban suplementos nutricionales (complejos vitamínicos etc.) y hacían ejercicio, por lo que no había ningún caso de malnutrición.

Así mismo, debemos de considerar la frecuencia de trastornos nutricionales en la población anciana. Del 50 al 80% de los ancianos que viven en la comunidad en Nuevo Méjico ingieren menos del 75% de las cantidades diarias recomendadas (RDA) de nutrientes. Del mismo modo, otros trabajos encuentran cantidades inferiores de nutrientes en el plasma de personas mayores (5,12,13), se ha comunicado que un tercio de los mayores de 65 años tienen algún déficit nutricional. El

Trabajo aceptado: 13 de noviembre de 2001

Correspondencia: B. Álvarez Fernández. C/ La Era, 18, Blq. A-5, 2º B. 29016 Málaga. e-mail: balvarez@geriatrianet.com.

porcentaje de pacientes desnutridos en los hospitales también es muy importante, en torno al 40% (14,15).

Por todo ello, todos los que nos dedicamos en nuestra actividad clínica diaria a la asistencia de pacientes ancianos debemos tener muy presente estos tres conceptos de *vejez-nutrición-inmunidad*, ya que van a ser determinantes en la calidad de vida de nuestros pacientes.

En este trabajo pasamos revista a lo publicado en relación a las posibilidades de mejorar la respuesta inmune en el anciano con tratamientos nutricionales.

INMUNIDAD EN EL ANCIANO

El envejecimiento, más que una disminución de la respuesta inmunológica origina una disfunción del sistema inmune.

Los linfocitos que se muestran más afectados son los linfocitos T, debido fundamentalmente a que a partir de los 60 años el timo se ha transformado completamente en grasa, y será la población linfocitaria T, que en ese momento tengamos, la que tenga que estar al frente de nuestro sistema inmunitario (16,17). Otros aspectos como la disminución en la capacidad de replicación de los linfocitos T está disminuida en el envejecimiento, aunque ciertamente no anulada (18).

Los cambios más relacionados con el envejecimiento en el sistema inmune son: el incremento de los linfocitos T HLA-DR+ (19), un incremento de los linfocitos T inmaduros (CD2+CD3-) asociado con un incremento de los linfocitos T de memoria (CD45RO), junto a un descenso de los linfocitos vírgenes (CD45RA) (20). Descienden levemente los linfocitos CD8+ y permanecen prácticamente normales los CD4+ (21).

Se produce una disminución en la reacción de hipersensibilidad dérmica retardada (HDR), en la respuesta citotóxica y en la capacidad de ayuda por parte de los linfocitos T a los B para la formación de anticuerpos. Estas tres situaciones están muy relacionadas con la disminución de la secreción de IL2 y la respuesta de los linfocitos a la misma, entre otras causas, por una alteración en la señal de transducción en los linfocitos T (22). Al mismo tiempo, se produce una reducción de la respuesta *in vitro* a mitógenos como la fitohemaglutinina y la concanavalina A.

Las modificaciones inmunológicas en el anciano resultan complejas y en principio pueden resultar paradójicas puesto que los linfocitos maduran con mayor dificultad, los linfocitos de memoria aumentan y además, disminuye la capacidad de respuesta ante la presencia del antígeno específico. Al menos en parte, éstas cuestiones pueden ser aclaradas por el trabajo de Boucher y cols., (23) donde estudia la expresión de la molécula CD28 en los linfocitos T de individuos jóvenes, ancianos y centenarios. Dicho autor observó menor proporción de CD28 en las poblaciones linfocitarias de los pacientes seniles, tanto en los CD4+ como en los CD8+, pero sobre todo, con una significación estadística muy alta, en los CD8+; observa que hay una relación lineal en todos los grupos entre el cociente de CD4+/CD8+ y el porcentaje de expresión de CD28, cosa que habla de una menor expresividad del CD28 en los CD8+. Además, la capacidad de proliferación de los linfocitos disminuye en los grupos de más edad, aunque si dentro del grupo de centenarios se selecciona a los linfocitos con expresión CD28, las curvas de crecimiento son similares a las del grupo de menor edad.

La proteína CD28 es un coestimulante de la unión del receptor de reconocimiento antigénico (TCR) de la superficie del linfocito T con el complejo antígeno-molécula de histocompatibilidad (Ag-MHC) que está en la superficie de la célula presentadora de antígeno; también contribuye a la secreción y activación de la IL2, y a la señal de proliferación del linfocito T estimulado. En consecuencia, la ausencia o disminución de esta molécula coactivadora puede justificar la disfunción que presenta el anciano en la respuesta inmune

Respecto a las células NK, unos encuentran una disminución de las mismas (24) y otros autores no observan cambios en ellas. Probablemente esto sea debido a que los estudios en ratones se hacen en tejido de bazo y en ganglios linfáticos, donde se aprecia una disminución de este tipo de células con el envejecimiento, y en humanos, los estudios se han hecho en sangre, donde los resultados no han sido claros. En algún estudio realizado en sangre de ratones tampoco se ha observado grandes diferencias en el número de NK con el envejecimiento (25).

Aunque los niveles de inmunoglobulinas están aumentados en el anciano, la capacidad de respuesta a antígenos específicos esta disminuida, de ahí la menor respuesta a las vacunas en la población anciana. No está claro si esta disfunción es debida a una alteración de los propios linfocitos B o simplemente a la no colaboración de los linfocitos T en el proceso. Se produce un aumento en los autoanticuerpos con la edad, fenómeno propio de un déficit del sistema de reconocimiento y de la especificidad en la reacción defensiva (11,12).

Por último, la capacidad de movilidad en las células auxiliares de la respuesta inmune específica como los macrófagos y monocitos puede estar disminuida en el envejecimiento, así como el ambiente hormonal y el mayor nivel de glucocorticoides en el anciano, puede afectar a la capacidad de respuesta inmune.

TABLA I

ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE EN EL ENVEJECIMIENTO

Inmunidad celular	De los linfocitos T HLA-DR+ De los linfocitos T inmaduros (CD2+CD3-) De los linfocitos T de memoria (CD45RO) De los linfocitos vírgenes (CD45RA) de los CD4+. (Th2 y Th1) CD8+ levemente La reacción de hipersensibilidad dérmica retardada De la respuesta <i>in vitro</i> a mitógenos como fitohemaglutinina o concanavalina A CD28 en las poblaciones linfocitarias Células NK La IL2 y la sensibilidad de los receptores IL2
Inmunidad humoral	Inmunoglobulinas o Disminución de la respuesta a antígenos específicos Afinidad por el Ag. Autoanticuerpos

Ante estos cambios en el sistema inmunológico durante el proceso de envejecimiento debemos preguntarnos si esto tienen trascendencia en la calidad de vida y la morbi-mortalidad del anciano, o por el contrario, se trata de un proceso de adaptación del sistema inmunológico a las situaciones vitales por las que atraviesa el ser humano a lo largo de la vida.

Para contestar a esta pregunta se realizaron algunos trabajos cuyas conclusiones son contundentes.

Wayne y cols., (26) descubre un significativo incremento en la mortalidad en los ancianos sanos con anergia comparados con aquellos cuya prueba de intradermoreacción retardada es positiva en un estudio prospectivo de 7 años de duración.

Christou y cols., (27) estudió a 245 pacientes en situación preoperatoria con una edad media de 64 años (DE 12,8), y observó que la reacción dérmica retardada es el mejor predictor de sepsis relacionada con la muerte. La mortalidad por sepsis fue del 87% entre los anérgicos, 66% en los relativamente anérgicos y 16,7% en los reactivos.

Ante estos datos, resulta obligado plantearnos cómo podemos mejorar la situación inmunológica de nuestros ancianos. En este sentido, la terapia nutricional puede resultar clave.

¿ES POSIBLE MEJORAR LA RESPUESTA INMUNE EN EL ANCIANO CON TERAPIA NUTRICIONAL?

La relación entre nutrición e inmunidad es conocida. En la desnutrición proteico calórica la renutrición hasta alcanzar un estado nutricional normal tiene capacidad para devolver al paciente a un nivel inmunológico adecuado. En los casos de déficit de micronutrientes también se ha comprobado que el restablecimiento de unos niveles adecuados favorece la normalización de la respuesta inmune. Parece obvio que en los casos en que nos encontremos déficit nutricionales, tanto de macro como de micronutrientes, deberemos hacer un esfuerzo para restablecer el equilibrio nutricional perdido.

Un tema poco aclarado es si la intervención con ciertas armas nutricionales puede mejorar la respuesta inmune en los ancianos sanos, donde se produce por el propio envejecimiento una disfunción de dicha respuesta, como hemos visto en el apartado anterior.

Los estudios para investigar los efectos de la terapia nutricional en la respuesta inmune según Chandra (28) deben reunir ciertas características:

1. El estudio debe ser prospectivo, randomizado, doble ciego, con placebo-control y con un adecuado tamaño muestral.
2. Debe evaluarse el impacto clínico con marcadores de salud adecuados.
3. Deberá enfatizarse más que la significación estadística de los cambios, los hallazgos biológicos importantes.
4. Otras variables confundentes pueden tener un mayor impacto en la respuesta inmunológica que la intervención nutricional (duelo, soledad, actividad física etc.) y deben ser evaluadas dentro del contexto de los resultados.
5. Los niveles séricos de las vitaminas liposolubles deben ser expresados como un ratio del total de lípidos y colesterol.
6. Los endpoint intermedios deben ser confirmados y extendidos por inclusión de parámetros clínicos como la incidencia y duración de infecciones. Por esta razón, la duración del estudio debe ser al menos de 12 meses en orden a excluir razones estacionales en la morbilidad infecciosa.

COMPLEJOS DE MICRONUTRIENTES

Puesto que el déficit de más de un micronutriente ha sido detectado en los ancianos, y puesto que hay interacciones interesantes entre micronutrientes, varios estudios han examinado los efectos de la combinación de elementos traza y vitaminas en la respuesta inmune y en la incidencia de infecciones.

Penn y cols. (29) realizan un trabajo con 30 ancianos de larga estancia, los randomiza en dos grupos, uno placebo y otro con dieta suplementada con vitaminas A, C y E durante 28 días, observando que los ancianos hospitalizados que toman suplementos vitamínicos presentan un alto número de células T CD4+ y CD8+ y un incremento en la respuesta a la proliferación de linfocitos con phytohemaglutinina comparados con grupo placebo.

Chandra (30) en un estudio prospectivo, randomizado, doble-cego, caso control donde administra placebo y suplemento con vitaminas y elementos traza a 96 pacientes ancianos sanos durante 12 meses, observa que la administración de complejos de oligoelementos no sólo está asociada con un incremento de algunos índices inmunológicos, sino que además, tiene una repercusión directa en la calidad de vida de los individuos ya que si en el grupo placebo la media de días con procesos infecciosos fue de 48 (DE=7) días por año, en el grupo suplementado sólo fue de 23 (5) ($p=0'002$). Este hallazgo es importante ya que no sólo observamos mejoría teórica en los índices inmunológicos sino que se observa una repercusión clínica evidente, aspecto muy discutido en la mayoría de estudios.

Chi a Paw (31) realiza un estudio randomizado, doble ciego, caso control con ejercicio y comida enriquecida con micronutrientes (vitaminas D,E,B1,B2,B6,B12,C, ácido fólico y calcio, magnesio, zinc, hierro) en 112 ancianos frágiles no institucionalizados a los que divide en cuatro grupos: ejercicio, suplementos de micronutrientes, ejercicio más suplementos y otro control. En el estudio de la inmunidad celular mide la HDR observando que en los únicos grupos donde no se produce descenso de reacción durante el año de seguimiento es en los dos grupo que realizan ejercicio. Hemos de tener en cuenta que este estudio se realiza en pacientes frágiles que viven en sus casas, y que las dosis de suplementos son inferiores a las de otros trabajos donde si es significativo.

VITAMINA E

No es fácil obtener con la dieta de una persona anciana unos niveles adecuados de vitamina E, esto es debido a causas múltiples como cantidad y variedad de la comida, la incapacidad para comprar, preparar y masticar los alimentos que contienen vitamina E, el uso de medicamentos que interfieren con la misma y la presencia de enfermedades crónicas que afectan al apetito y a su absorción. Varios nutrientes interfieren en la absorción de vitamina E y alteran las necesidades de la dieta como los ácidos grasos poliinsaturados, selenio, hierro, cobre, zinc, magnesio y vitaminas C, B12 y K.

Deficiencias clínicas evidentes de vitamina E en el anciano son muy raras, aunque algunas consideraciones metabólicas y celulares indican que los requerimientos pueden ser mayores que en el adulto joven. Generalmente es considerada como de baja toxicidad en adultos, sólo a dosis muy altas la vitamina E antagoniza la función de otras vitaminas liposolu-

bles, resultando en un descenso en la mineralización ósea, una reducción del almacenamiento hepático de vitamina A y un trastorno en la coagulación. Además, se han comunicado otros efectos secundarios como náuseas, cefaleas, fatiga, debilidad muscular y diplopia. Por todo ello, es necesario monitorizar la administración de vitamina E en pacientes con enfermedad hepática, renal o con terapia antiagregante y anticoagulante. En pocos estudios la respuesta inmunológica era dañada en individuos tratados con altas dosis de vitamina E (34).

La vitamina E es liposoluble con ocho variedades naturales agrupadas en dos clases designadas como Tocoferol y Tocotrienol, con diferente actividad biológica. El isómero *d*-alfa-tocoferol es de mayor actividad biológica. Los otros isómeros beta, gamma y delta tienen menor actividad y son los más presentes en las dietas occidentales. La vitamina E comercializada es una mezcla a partes iguales de los ocho esteroisómeros del alfa tocoferol. Por consenso, 1 UI de vitamina E es equivalente a 1 mg de vitamina E sintética y 1 mg de vitamina E natural es igual a 1,49 UI (32).

La vitamina E se encuentra en vegetales y aceites de semilla incluido la soja, azafrán y maíz, pipas de girasol, nueces, y germen de trigo. Los productos animales son muy pobres en vitE.

La absorción de la vitE depende de la digestión y absorción de grasas. El tocoferol libre es absorbido por un proceso pasivo no saturable a la circulación linfática. La vitE es transportada en sangre por las lipoproteínas de baja densidad y las de alta densidad acumulándose en tejido adiposo, hígado y músculo. Las recomendaciones diarias de vitamina E (RDA) son de 10 mg para los hombres y 8 mg para mujeres. Un 40% de los ancianos americanos tienen una ingesta diaria dos a tres veces menores que las recomendadas.

La suplementación puede estar contraindicada en trastornos de la coagulación, déficit de vit K o en tratamientos con anticoagulantes

Ciertamente hay trabajos donde se observa la mejoría de ciertos índices inmunológicos con la administración de suplementos de vitE en individuos ancianos sanos, aunque para evaluar estos trabajos debemos tener en cuenta los requisitos que deben cumplir los estudios sobre la terapia nutricional en la respuesta inmune.

Meydani y cols. (33) presentan un trabajo prospectivo, randomizado, doble ciego con grupo control. Incluyen a 32 ancianos sanos y los dividen en dos grupos, uno con placebo y otro con 800 mg de vitamina E diaria durante 30 días, observando que en el grupo de vitamina E aumenta de forma estadísticamente significativa la prueba de intradermorreacción retardada (HDR), la actividad de IL2 y la proliferación linfocitaria *in vitro* con conovalanina A, así como el contenido de tococalciferol en los monocitos de sangre periférica. Por el contrario, la producción de PGE2 por parte de los monocitos disminuye en este grupo, así como los niveles plasmáticos de peróxidos lipídicos, probablemente estos últimos acontecimientos son los que motivan los beneficios antes mencionados en la respuesta inmunológica.

El mismo autor en 1997 (34) realiza otro estudio donde ya afina más, tratando de buscar cual es la dosis más adecuada de suplementación con vit.E. El estudio es randomizado, doble-cego y caso control con 88 ancianos sanos mayores de 65 años a los que divide en 4 grupos, (placebo, 60 mg/día, 200 mg/día, y 800 mg/día de vitamina E) durante 235 días y evalúa la HDR, la respuesta de anticuerpos a hepatitis B, tétanos, difteria y la res-

puesta a la vacuna antineumocócica, así como la formación de autoanticuerpos anti ADN y tiroglobulina. Observa que la dosis que mayor efecto tiene en la respuesta inmune es la de 200 mg/día incrementando un 65% la HDR y 6 veces el incremento de título de anticuerpos hepatitis B. A estas dosis obtiene un incremento significativo en el título de anticuerpos por vacuna de tétanos. La suplementación de vitamina E no tiene efecto sobre el título anti-difteria y no afecta a los niveles de inmunoglobulinas, ni al nivel de linfocitos T ni B. Tampoco tiene efecto sobre el título de autoanticuerpos.

Este trabajo demuestra que en la suplementación con micronutrientes los beneficios no son necesariamente mayores por dar más cantidad, sino que se produce un efecto negativo a partir de ciertas dosis, con lo que el principio de "cuanto más mejor", en este caso no es válido.

Pallast y cols., (35), posteriormente a este último trabajo de Meydani realiza un estudio prospectivo, randomizado, doble-cego con casos control en el que incluye a 161 ancianos sanos que divide en tres grupos (placebo, 50 mg y 100 mg/día de vitamina E durante 6 meses). Observaron que la HDR mejora en el grupo de 100 mg/día aunque de forma escasamente significativa. La mejoría era proporcional al grado inicial de anergia. La IL2 aumentaba más a dosis de vitE más alta. Llama la atención en este estudio que Pallast no hiciera un grupo con una dosis diaria de 200 mg/día de vitamina E, dosis que según los trabajos previos parece la más adecuada para suplementar en ancianos sanos.

ZINC

El déficit de zinc se suele asociar a la desnutrición proteico-calórica, ya que este oligoelemento va unido a la albúmina. También se ha demostrado déficit de zinc en el 30-40% de los ancianos sanos que viven en casa sin aparentes signos de DPC

El déficit de zinc puede estar relacionado con muchas causas todas ellas frecuentes en el anciano como: disminución en la ingesta, disminución de la absorción intestinal o incremento de la eliminación renal por insuficiencia renal o por uso de diuréticos (36).

Interviene directamente en la proliferación celular, actuando como cofactor con muchas enzimas que intervienen en la división celular. Además estimula la formación de timocitos, actuando como cofactor con la timulina. Es un cofactor de las enzimas implicadas en la activación de la membrana celular (37), así como en la ATPasa. El déficit de zinc está asociado con una baja respuesta inmune (38) medida por la disminución del recuento de linfocitos, proliferación de linfocitos T y secreción de IL2 por las células T.

El significado del zinc en la respuesta inmune está enfatizado por el efecto de la terapia con zinc, que incrementa la respuesta inmune en los ancianos (6).

Bogden y cols., (39) realiza un estudio en 100 sujetos de 60-89 años, donde descubre que la ingestión de zinc era menor de la recomendada en el 90% de ellos, y existía una relación entre los niveles en suero de zinc plasmático más bajos, que no patológicos, y una situación de anergia cutánea.

El mismo autor (40), un año después, realiza un trabajo randomizado en sujetos mayores sanos (n=103) a los que de forma randomizada incluye en tres grupos (placebo y tratados 15 mg y 100 mg de zinc día). Las concentraciones de zinc en plasma a los 3 meses sólo aumentó en el grupo tratado con

100 mg y la concentración de zinc en eritrocitos, plaquetas, mononucleares y polimorfonucleares no sufrió incremento en ningún grupo. Ninguno de los tratamientos produjo una modificación estadísticamente significativa de la reacción dérmica retardada. El aumento observado en la proliferación de linfocitos se relacionaba en el análisis multivariante no sólo con los niveles de zinc, también con otras vitaminas y minerales.

Fortes (41) realiza un estudio randomizado, doble-ciego, caso control en 118 ancianos de una residencia pública, comparando cuatro grupos de pacientes tratados con: zinc (25 mg/día), vitamina A (800 microgramos/día), ambos y placebo, durante tres meses. Estudia los efectos en algunos índices inmunológicos como número de leucocitos, linfocitos, subpoblaciones de células T y proliferación de linfocitos in vitro en respuesta a mitógenos. En los ancianos tratados con suplementos de zinc se observa un incremento del número de células T CD4+DR+ ($p=0,016$) y linfocitos T citotóxicos ($p = 0,005$). Por el contrario los tratados con vit A experimentan una reducción en el número de CD3+ células T ($p = 0,012$) y CD4+ ($p = 0,012$). El trabajo concluye que la suplementación de zinc a este tipo de ancianos mejora la respuesta inmunológica, mientras la suplementación de vitA la deteriora.

Girondon et al realizan un estudio randomizado, doble-ciego, caso control en que a 725 ancianos institucionalizados los randomiza en 4 grupos: tratados con elementos traza (20 mg de zinc y 100mcgr de selenio), vitaminas (vit.C 120 mg, b-carotenos 6 mg = 1000 retinol, vit E 15 mg), elementos traza más vitaminas y placebo. En los resultados no se aprecia efecto en ningún grupo sobre la prueba de hipersensibilidad dérmica retardadas (HDR), observándose un aumento significativo de anticuerpos como respuesta a la vacuna antigripal en los grupos suplementados con elementos traza. Las infecciones respiratorias durante los dos años de suplementación fueron menores en los ancianos que recibieron elementos traza aunque no se alcanzó significación estadística ($p=0,06$). Respecto a la supervivencia no hubo diferencias en los 4 grupos. El trabajo concluye que bajas dosis de zinc y selenio producen en pacientes ancianos una mejora significativa de la respuesta humoral a las vacunas y puede ser considerado de interés en salud pública para reducir el número de infecciones respiratorias en este colectivo. Debemos tener en cuenta en este trabajo varias consideraciones: a) Los individuos están institucionalizados; b) la media de edad es de 83,9 años con un rango entre 65-103 años; y c) las dosis de vitaminas son inferiores a las empleadas en otros estudios donde se observa efecto en la respuesta inmune.

Un reciente meta-análisis que ha evaluado los trabajos realizados en torno a la prevención de resfriados comunes con comprimidos de zinc concluye que la capacidad protectora de este elemento traza ante dicha patología dista de estar aclarada.

SELENIO

El selenio es un elemento traza esencial en la salud humana. Como constituyente de las selenoproteínas, el selenio tiene un papel estructural y como enzima. Es bien conocido recientemente su papel como antioxidante y catalizador para la producción de hormona activa tiroidea (44). Es necesario para el funcionamiento del sistema inmune, y es un nutriente clave para la contención del desarrollo de la infección por HIV. El déficit de este elemento se asocia a la aparición de trastornos del ánimo. Una ingesta elevada de selenio parece

asociado con reducción del riesgo de cáncer. Todas estas son afirmaciones extraídas del reciente trabajo de Rayman (45) sobre la importancia del selenio en la salud.

Peretz y cols., (46) realizan un estudio dobleciego, con grupo control en el que administra a un grupo levadura enriquecida con Selenio y al otro, sólo levadura, observando una respuesta aumentada a la proliferación de linfocitos in vitro estimulada con mitógeno en el grupo suplementado con selenio. Bien es verdad que el número de pacientes era reducido ($n= 22$) y todos eran anciano institucionalizados durante al menos un año, y la mayoría por causas sociales.

Betacarotenos

Santos y cols., (47) realizan un estudio doble-ciego, caso control, randomizado, durante 10-12 años administrando placebo o Betacaroteno (50 mg en días alternos) midiendo su efecto sobre la actividad de las células NK, que son una barrera inmunológica inespecífica contra algunos virus y cánceres. Los autores selecciona un grupo de adultos de mediana edad a los que distribuyen en dos grupos (placebo versus Betacarotenos). De la misma forma se hace con un grupo de ancianos. Observan que la actividad de las células NK no se modifica con los suplementos de Betacarotenos en los adultos jóvenes; sin embargo en los ancianos suplementados, la actividad de dichas células, cuya actividad previa al tratamiento con betacaroteno estaba reducida, se iguala con la de los adultos jóvenes.

Prácticamente un año después, los mismos autores (48) estudian los efectos de la suplementación a corto y largo plazo con Betacarotenos sin encontrar efecto alguno en la inmunidad mediada por células en ancianos sanos.

YOGUR

Muchos investigadores han estudiado los efectos terapéuticos del yogur y las bacterias productoras de ácido láctico en enfermedades como cáncer, infecciones, desórdenes gastrointestinales y asma (49-53) enfermedades donde juega un papel importante el sistema inmune. Desgraciadamente, la mayoría de estos estudios son en animales, y los pocos estudios en humanos que existen son pocos rigurosos en el diseño, no tienen adecuados controles o la duración es corta. Esto hace, que a pesar de que los resultados de estos estudios sugieren un papel inmunoestimulante del yogur, sea difícil ser concluyente en este campo (54).

CONCLUSIÓN

Existen múltiples evidencias de que el envejecimiento produce una disregulación en la respuesta inmune. Es en la inmunidad mediada por células donde radica la principal disfunción; aunque con exactitud no está aclarada cual es la causa íntima que la produce, la menor presencia de un coestimulador del reconocimiento y la respuesta inmune, como el receptor CD28, parece jugar un papel clave junto al descenso de la actividad tímica. La propia dificultad en el funcionamiento de la respuesta inmune ocasiona, en el anciano sano, que la fase de agudización de las infecciones se agraven en

consecuencias y tiempo, lo que generará un agotamiento de las reservas nutricionales.

Cuando además de vejez se añade desnutrición, aunque sea leve o de determinados nutrientes, lo que es una disfunción en la respuesta inmune se transforma en un auténtico déficit inmunológico con las consecuencias clínicas esperadas en estos casos.

Ciertamente es frecuente encontrar déficit nutricionales en los ancianos aparentemente sanos, incluso en ancianos sanos en los que no sólo tienen unos parámetros antropométricos y bioquímicos normales, sino que además, el estudio de los niveles de micronutrientes son también normales, pero los depósitos en los tejidos resultan ser escasos y las ingestas diarias recomendadas son claramente insuficientes. Puede que sea apropiado revisar las cifras consideradas normales en plasma de determinados micronutrientes en los ancianos, sobre todo en los llamados ancianos frágiles o buscar determinaciones en otros tejidos distintos a la sangre donde sea más fiable determinar déficit de oligoelementos (55).

Hay indicios consistentes para pensar que ciertos suplementos nutricionales de elementos traza y vitaminas pueden mejorar la situación inmunológica de los ancianos sanos, y de aquellos que, aún siendo aparentemente sanos, tienen ciertas deficiencias nutricionales subclínicas. Sobre todo hay datos importantes para considerar la vitamina E y el Zinc como sustancias inmunoregulatorias y de las que hay evidencias para considerar eficaz su suplementación en los ancianos. Siendo esto así, y teniendo en cuenta las escasas posibilidades de que un anciano presente efectos secundarios por el aporte de estos oligoelementos, la imposibilidad de estimar la ingesta diaria o determinar los niveles plasmáticos de ciertos nutrientes a todos los ancianos, y que el coste de un año de suplementos de micronutrientes puede ser inferior a tres visitas al médico y muy inferior a un día de hospitalización (26), debemos convenir que la era de los suplementos nutricionales está aquí.

Si bien los suplementos multivitamínicos con elementos traza han tenido buenos resultados, quizás debemos usar aquellos oligoelementos que tengamos pruebas de su eficacia y a las dosis que se hayan mostrado eficaces. En el caso de la vitamina E, donde Meydani ha comprobado que quizás la dosis más adecuada es de 200 mg/día, dosis superior a las cantidades diarias recomendadas, la suplementación vit E no sólo se ha mostrado útil en la mejoría de la respuesta inmu-

ne, sino en otras cuestiones como el deterioro neurológico en el Alzheimer y en la patología cardiovascular. Es barata y prácticamente no presenta efectos secundarios.

Si bien la vitamina E tiene un amplio margen terapéutico, el Zinc lo tiene reducido, este elemento traza parece que debe ser usado a bajas dosis, no más de 25 mg/día y en ancianos con cierto deterioro, donde la masa muscular sea escasa, y con ello, las posibilidades de almacenamiento del zinc estén muy reducidas. El Zinc, si se emplea en suplementos a ancianos sanos debemos emplearlo a bajas dosis, (10-15 mg/día) ya que si empleamos más dosis puede tener un efecto negativo sobre la respuesta inmune. Debemos recordar que en este tema no es válido el principio de "cuanto más mejor", sino que hay unas dosis en las que se obtiene una pico de efecto, que si son superadas, se produce un descenso en el efecto deseado. En esta revisión podemos observar que los estudios realizados con VitE han sido en ancianos sanos que viven en su comunidad, mientras los realizados con zinc han sido en ancianos institucionalizados, lo que indica en el mejor de los casos cierta fragilidad.

Aunque se demuestra que son muchos los ancianos que pueden beneficiarse de los suplementos nutricionales, parece lógico pensar, aún en el caso de ser restrictivo en este tema, que los ancianos frágiles, es decir, aquellos con pluripatología o grave riesgo de incapacidad física o psíquica ante cualquier acontecimiento clínico o vital, son los que pueden ser la población diana más adecuada de estos suplementos. Tampoco debemos olvidar que, como siempre cuando hablamos de Mayores, debemos contemplar los problemas desde un punto de vista global teniendo en cuenta no sólo aspectos clínicos o médicos, sino también, aspectos psicológicos y sociales que en definitiva pueden ser determinantes. La felicidad es un inmunoestimulante que no debemos olvidar, el ejercicio es euforizante, y por ello, en esta revisión hemos mostrado algún trabajo donde la actividad física mejoraba los índices de respuesta inmunológica. Ciertamente, si no logramos que el Mayor se sienta bien psicológica y socialmente, los suplementos nutricionales no van a producir todo el efecto deseado.

Son necesarios más estudios que aclaren cuestiones como cuáles son los nutrientes necesarios suplementar, en qué situaciones y en que dosis, así como revisar las necesidades diarias recomendadas, y los niveles plasmáticos correctos en los ancianos.

Bibliografía

1. Lesourd B. Protein Undernutrition as the Major Cause of Decreased Immune Function in the Elderly: Clinical and Functional Implications. *Nutrition Rev* 1995; 53 (4): S86-S94
2. Cederhol T, Jägrén C, Hellström K. Outcome of Protein-Energy Malnutrition in Elderly. *Am J Med* 1995; 98: 67-74.
3. Roebbothan BV, Chandra RK. Relationship between nutritional status and immune function of elderly people. *Age Ageing* 1994; 23 (1): 49-53.
4. Keusch G. The Potential Impact of Nutritional Change on the Global Burden of Viral Disease. *Nutr Rev* 2000; 58 (2 part II): S55-S62.
5. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Bastagli L, Facchini A, Mariani E, Savarino L, Sassi S, Cucinotta D, Lenaz G. Effect of micronutrient status on natural killer cell immune function in healthy free-living subjects aged >90 years. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 590-98.
6. Lesourd BM. Nutrition and immunity in the elderly: modification of immune responses with nutritional treatments. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 478S-84S.
7. Beisel W. Single nutrients and immunity. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: Feb-Suplem. pp 417-68.
8. Apovian C. Nutrition and aging. *Curr Op End Diabet* 2000; 7 (5): 231-35.
9. Scrimshaw NS. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 464S-77S.
10. Thurnham DI. Micronutrients and Immune Function: some recent developments. *J Clin Pathol* 1997; 50: 887-891.
11. Payette H, Rola-Pleszczynski M, Ghadirian P. Nutrition factors in relation to cellular and regulatory immune variables in a free-living elderly population. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 927-32.

12. Meydani SN, Ribaya-Mercado JD, Russall RM, Sahyoun N. Vitamin B-6 deficiency impairs interleukin 2 production and lymphocyte proliferation in elderly adults. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1275-80. Introducción.
13. Van den Wielen PJ, Löwik MR, Haller J, Van den Berg H, Ferry M, Van Staveren WA. Vitamin B-6 Malnutrition Among Elderly Europeans: The SENECA Study. *J Gerontol Biol Sci* 1996; 51^a (6): B417-B24.
14. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ* 1994; 308: 945-48.
15. Keller H. Malnutrition in Institutionalized Elderly: How and Why?. *JAGS*. 1993; 41: 1212-8.
16. Grubeck-Loebenstien B. Changes in the Aging Immune System. *Biologicals* 1997; 25: 205-8.
17. Wick G, Grubeck-Loebenstien B. Primary and secondary alterations of immune reactivity in the elderly: impact of dietary factors and disease. *Immunol Rev* 1997; 160: 171-84.
18. Pawelec G, Wagner W, Addibzadeh M, Engel A. T Cell immunosenescence in vitro and in vivo. *Exp Gerontol* 1999; 34 (3): 419-29.
19. Wick G, Grubeck-Loebenstien B. The aging immune system: primer and secondary alterations of immune reactivity in the elderly. *Exp Gerontol* 1997; 32 (4-5): 401-13.
20. Chandra R.K. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 460S-3S.
21. Lesourd B, Mazari L, Ferry M. The Role of Nutrition in Immunity in the Aged. *Nutr Rev* 1998; 56 (1 part II): S113-S25.
22. Linton PJ, Haynes L, Tsui L, Zhang X, Swain S. From naive to effector - alterations with aging. *Immunol Rev* 1997; 160: 9-18.
23. Boucher N, Dufeu-Duchesne T, Vicaute E, Farge D, Effors RB, Schächter F. CD28 Expression in T Cell Aging and Human Longevity. *Exp Gerontol* 1998; 33 (3): 267-82.
24. Albright JW, Albright JF. Impaired Natural Killer Cell Function as a Consequence of Aging. *Exp Gerontol* 1998; 33 (1,2): 13-25.
25. Miller RA. The Aging Immune System: Primer and Prospectus. *Science* 1996; 273 (5271): 70-4.
26. Wayne SJ, Rhyne RL, Garry PJ, Goodwin JS. Cell-mediated immunity as a predictor of morbidity and mortality in the aged. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 1990; 45: M45-M8.
27. Christou NV, Tellado-Rodriguez J, Chartrand L. Estimating mortality risk in preoperative patients using immunologic, nutritional, and acute-phase response variables. *Ann Surg* 1989; 210: 69-77.
28. Chandra RK. Graying of the Immune System: Can Nutrient Supplements Improve Immunity in the Elderly?. *JAMA* 1997; 277 (17): 1398-99.
29. Penn ND, Purkins L, Kelleher J, Heatley RV, Mascie-Taylor BH, Belfield PW. The effect of dietary supplementation with vitamins A, C and E on cell-mediated immune function in elderly long-stay patients: a randomized controlled trial. *Age Ageing* 1991; 20:169-74.
30. Chandra RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *Lancet* 1992; 340: 1124-27.
31. Chin a Paw M, De Jong N, Pallast E, Kloek G, Schouten E, Kok Frans J. Immunity in frail elderly: a randomized controlled trial of exercise and enriched foods. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32 (12): 2005-11.
32. Meydani M, Vitamin E. *Lancet* 1995; 345: 170-5.
33. Meydani SN, Barklund MP, Liu S, Meydani M, Miller R, Cannon JG, Morrow F, Rocklin R, Blumberg J. Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in healthy elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 557-63.
34. Meydani SN, Meydani M, Blumberg J, Leka L, Siber G, Loszewski R, Thompson C, Pedrosa M, Diamond R, Stollar B. Vitamin E Supplementation and in Vivo Immune Response in Healthy Elderly Subjects: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1997; 277 (17): 1380-86.
35. Pallast EG, Schouten EG, De Waart F, Fonk HC, Doekes G, Blomberg BM, Kok FJ. Effect of 50- and 100 mg vitamin E supplements on cellular immune function in noninstitutionalized elderly. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (6): 1273-81.
36. Hambidge M. Human Zinc Deficiency. *J Nutr* 2000; 130: 1344S-9S.
37. Boyd L O'Dell. Role of Zinc in Plasma Membrane Function. *J Nutr* 2000; 130: 1432S-6S.
38. Fraker PJ, King LE, Laako T, Vollmer TL. The Dynamic Link between the Integrity of the Immune System and Zinc Status. *J Nutr* 2000; 130: 1399S-406S.
39. Bogden JD, Oleske JM, Munves EM, Lavenhar MA, Bruening KS, Kemp FW, et al. Zinc and immunocompetence in the elderly: baseline data on Zinc nutriture and Unsupplemented Subjects. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 101-9.
40. Bogden JD, Oleske JM, Lavenhar MA, Munves EM, Kemp FW, et al. Zinc and Immunocompetence in the Elderly People: Effects of Zinc Supplementation for 3 months. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 655-63.
41. Fortes C, Forastiere F, Agabiti N, Fano V, Pacifi R, Virgili F, et al. The Effect of Zinc and Vitamin A Supplementation on Immune Response in an Older Population. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46 (1): 19-26.
42. Girodon F, Galan P, Monget AL, Boutron-Ruault MC, Brunet-Lecomte P, Preziosi P, Arnaud J, et al. Impact of Trace Elements and Vitamin Supplementation on Immunity and Infections in Institutionalized Elderly Patients: A Randomized Controlled Trial *Arch Intern Med* 1999; 159 (7): 748-54.
43. Jackson JL, Lesho E, Peterson C. Zinc and the Common Cold: A Meta-Analysis Revisited. *J Nutr* 2000; 130: 1512S-5S.
44. Olivieri O, Girelli D, Azzini M, Stanzial AM, Russo C, Ferroni M, Corrocher R. Low selenium status in the elderly influences thyroid hormones. *Clin Sci (Colch)* 1995; 12, 89: 6, 637-42.
45. Rayman M. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000; 356: 233-41.
46. Peretz A, Néve J, Desmedt J, Duchateau J, Dramaix M, Famaey JP. Lymphocyte response is enhanced by supplementation of elderly subjects with selenium-enriched yeast. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1323-8.
47. Santos MS, Meydani SN, Leka L, Wu D, Fotouhi N, Meydani M, et al. Natural Killer cell activity in elderly men is enhanced by B-carotene supplementation. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 772-7.
48. Santos MS, Leka L, Ribaya-Mercado JD, Russell R, Meydani M, Hennekens C, et al. Short and Long-term B-carotene supplementation do not influence T cell-mediated in healthy elderly persons. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 917-24.
49. Matsuzaki T, Chin J. Modulating immune responses with probiotic bacteria. *Immunol Cell Biol* 2000; 02, 78: 1, 67-73.
50. Chin J, Turner B, Barchia I, Mullbacher A. Immune response to orally consumed antigens and probiotic bacteria. *Immunol Cell Biol* 2000; 02, 78: 1, 55-66.
51. Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr* 2000; 130: 2S Suppl, 396S-402S.
52. Heyman M. Effect of lactic acid bacteria on diarrheal diseases. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 2 Suppl, 137S-146S.
53. Gill HS, Rutherford KJ, Prasad J, Gopal PK. Enhancement of natural and acquired immunity by *Lactobacillus rhamnosus* (HN001), *Lactobacillus acidophilus* (HN017) and *Bifidobacterium lactis* (HN019). *Br J Nutr* 2000; 02, 83: 2, 167-76.
54. Meydani SN. Immunologic effects of yogurt. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 861-72.
55. Wood RJ. Assessment of Marginal Zinc Status in Humans. *J Nutr* 2000; 130: 1350S-4S.