

## Revisiones

# Aceite de oliva, sistema inmune e infección

M.<sup>a</sup> A. Puertollano, E. Puertollano, G. Álvarez de Cienfuegos y M. A. de Pablo

Universidad de Jaén. Facultad de Ciencias Experimentales. Departamento de Ciencias de la Salud. Área de Microbiología. Jaén. España.

### Resumen

Los ácidos grasos de naturaleza poliinsaturada  $\omega$ -3 han recibido una gran atención en los últimos años como componentes de la dieta supresores de las funciones inmunes y por ello han sido aplicados en la resolución de diferentes desórdenes de naturaleza inflamatoria. Aunque la inhibición de algunas funciones inmunes por la acción de estos ácidos grasos ejerce efectos beneficiosos en la disminución de la respuesta inflamatoria del individuo, este estado puede conducir a una reducción significativa de la protección del individuo frente a microorganismos de naturaleza infecciosa (virus, bacterias, hongos y parásitos). Sin embargo, el aceite de oliva (constituido principalmente por ácidos grasos monoinsaturados y uno de los componentes principales de la dieta Mediterránea) modula también algunas de estas funciones, sin reducir de forma tan severa la resistencia inmune del individuo frente a agentes de naturaleza infecciosa. Bajo estas premisas podemos afirmar que la administración de aceite de oliva puede contribuir a la reducción de la actividad inflamatoria observada en algunas enfermedades crónicas caracterizadas por desórdenes inmunes, sin agravar la susceptibilidad del individuo a agentes patógenos. Por lo tanto, la aplicación del aceite de oliva en emulsiones lipídicas puede tener efectos beneficiosos sobre la salud y particularmente sobre el sistema inmune de individuos inmunocomprometidos, adquiriendo una gran importancia en nutrición clínica. El presente trabajo de revisión contribuye a clarificar la interrelación existente entre la administración de dietas constituidas por aceite de oliva y el sistema inmune, así como a determinar el efecto que este componente esencial de la dieta Mediterránea juega en la inmunomodulación en los estados de infección.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:1-8)

DOI:10.3305/nh.2010.25.1.4202

Palabras clave: Sistema inmune. Ácidos grasos. Aceite de oliva. Aceite de pescado. Linfocitos. Citoquinas. Células natural killer. Inmunonutrición. Dieta mediterránea. Enfermedades autoinmunes. Resistencia natural.

**Correspondencia:** Manuel Antonio de Pablo Martínez.  
Universidad de Jaén.  
Facultad de Ciencias Experimentales.  
Departamento de Ciencias de la Salud.  
Área de Microbiología.  
23071 Jaén. España.  
E-mail: mapablo@ujaen.es

Recibido: 22-XII-2008.  
Aceptado: 19-VI-2009.

### OLIVE OIL, IMMUNE SYSTEM AND INFECTION

#### Abstract

Polyunsaturated fatty acids contribute to the suppression of immune system functions. For this reason, n-3 polyunsaturated fatty acids have been applied in the resolution of inflammatory disorders. Although the inhibition of several immune functions promotes beneficial effects on the human health, this state may lead to a significant reduction of immune protection against infectious microorganisms (viruses, bacteria, fungi and parasites). Nevertheless, less attention has been paid to the action of olive oil in immunonutrition. Olive oil, a main constituent of the Mediterranean diet, is capable of modulating several immune functions, but it does not reduce host immune resistance to infectious microorganisms. Based on these criteria, we corroborate that olive oil administration may exert beneficial effects on the human health and especially on immune system, because it contributes to the reduction of typical inflammatory activity observed in patients suffering from autoimmune disorders, but without exacerbating the susceptibility to pathogen agents. The administration of olive oil in lipid emulsions may exert beneficial effects on the health and particularly on the immune system of immunocompromised patients. Therefore, this fact acquires a crucial importance in clinical nutrition. This review contributes to clarify the interaction between the administration of diets containing olive oil and immune system, as well as to determine the effect promoted by this essential component of Mediterranean diet in the immunomodulation against an infectious agent.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:1-8)

DOI:10.3305/nh.2010.25.1.4202

Key words: Immune system. Fatty acids. Olive oil. Fish oil. Lymphocytes. Cytokines. Natural killer cells. Immunonutrition. Mediterranean diet. Autoimmune diseases. Natural resistance.

## Introducción

Algunos ácidos grasos desempeñan funciones cruciales como componentes energéticos o como sustratos en la biogénesis de las membranas celulares, las cuales constituyen probablemente las intervenciones más ampliamente conocidas de estos macronutrientes. Sin embargo, los ácidos grasos no sólo están implicados en las actividades previamente descritas. A lo largo de los últimos años, numerosos estudios han puesto de manifiesto que algunos ácidos grasos intervienen además en la transmisión de señales como segundos mensajeros, ya que son precursores de moléculas de crucial importancia que exhiben esta actividad; nos referimos evidentemente a los eicosanoides. La acción atribuida a estos importantes mediadores biológicos es responsable en parte de una función complementaria como la modulación de algunas funciones del sistema inmune, de manera que la producción de estos mediadores lipídicos constituye uno de los principales mecanismos propuestos para explicar las razones por las cuales los ácidos grasos son capaces de modular las funciones inmunes en humanos y animales.

Así, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga como los de la serie  $\omega$ -3 están considerados clásicamente como los más inmunosupresores<sup>1</sup>. Si bien esta propiedad ha permitido la aplicación de estos ácidos grasos en la reducción de los síntomas y en la disminución de la incidencia de enfermedades inflamatorias crónicas como por ejemplo la artritis reumatoide<sup>2</sup>, en ocasiones, los ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 pueden ejercer efectos adversos al aumentar la susceptibilidad inmune del individuo (principalmente en aquellos que se encuentran en riesgo de sepsis, ancianos o pacientes inmunocomprometidos) frente a la infección promovida por microorganismos patógenos<sup>3,4</sup>. Por otra parte, los ácidos grasos monoinsaturados no manifiestan efectos tan inmunosupresores como los inducidos por los ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 y consecuentemente no afectan de una forma tan severa a la resistencia inmune del individuo<sup>5,7</sup>, si bien, diferentes estudios han señalado que estos ácidos grasos están implicados en la reducción de la incidencia y de los síntomas inflamatorios que caracterizan a la artritis reumatoide, por lo que se les ha atribuido igualmente propiedades antiinflamatorias, aunque más modestas que las generadas por los ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3<sup>8-10</sup>.

Consecuentemente, el estudio de los efectos que el aceite de oliva promueve sobre el sistema inmune es ineludible, ejerciendo una gran importancia en la nutrición humana, ya que además, éste es un componente fundamental que forma parte de la dieta Mediterránea y por lo tanto extraordinariamente ligado a nuestra cultura. Por ello, en el presente trabajo de revisión tratamos de examinar las propiedades beneficiosas del aceite de oliva como modulador de diferentes funciones inmunes, estableciéndose como un factor crucial directamente relacionado con la protección del indivi-

duo frente a la infección promovida por microorganismos de naturaleza infecciosa.

## Nutrición, sistema inmune, ácidos grasos y desórdenes inflamatorios

Históricamente ha existido una asociación muy importante entre deficiencias nutricionales y procesos infecciosos. De hecho, la evolución de muchas de las enfermedades de naturaleza epidémica que han acontecido a lo largo de la historia ha sido atribuida a procesos de malnutrición. Por lo tanto, es evidente que la nutrición constituye indudablemente un factor esencial y determinante que interviene en la modulación de la respuesta inmune del individuo<sup>11,12</sup>.

Como es suficientemente conocido, algunas enfermedades como cáncer, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, etc., pueden tener su origen en desórdenes asociados al sistema inmune del individuo<sup>13</sup>. Así el estado nutricional de los pacientes que sufren estas enfermedades juega un factor crucial, aumentando en estos individuos el riesgo de adquirir infecciones oportunistas, cuya incidencia puede ser reducida mediante la aplicación de una correcta terapia nutricional.

Es evidente que la deficiencia de algunos ácidos grasos en la dieta (fundamentalmente de los ácidos grasos esenciales que no pueden ser sintetizados *de novo*), es responsable de un gran número de patologías. Así, Swank en 1950 comprobó que las células sanguíneas procedentes de pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple, manifiestan deficiencias en ácidos grasos de cadena larga<sup>14</sup>. Posteriormente, algunos estudios no sólo han corroborado estos resultados, sino que además han descrito los efectos beneficiosos que la suplementación de dietas con aceite de pescado ejerce en la resolución de enfermedades caracterizadas por procesos inflamatorios como artritis reumatoide<sup>8</sup>, esclerosis múltiple<sup>15</sup>, lupus eritematoso sistémico<sup>16</sup>, o psoriasis<sup>17</sup>. Igualmente también se ha demostrado que pacientes diagnosticados con enfermedad inflamatoria intestinal muestran anormalidades en la composición de ácidos grasos que forman parte de los fosfolípidos, los cuales se encargan de formar la estructura de la membrana plasmática celular<sup>18</sup>.

Como es generalmente conocido, la dieta mediterránea tradicional utiliza como principal fuente de ácidos grasos, aquellos suministrados por el aceite de oliva. Basados particularmente en sus propiedades beneficiosas para la salud, son muchos los estudios que se han llevado a cabo hasta el momento en los cuales se resaltan las cualidades terapéuticas y preventivas del aceite de oliva cuando se consume de forma habitual. Así, éste interviene en la reducción de los niveles de colesterol, en la reducción de los procesos de aterogénesis y en la disminución de los desórdenes inflamatorios originados por la artritis reumatoide. De hecho, estudios epidemiológicos resaltan a la dieta mediterránea como uno de los factores que explican la baja prevalencia de

**Tabla I**  
*Mecanismos por los que las dietas lipídicas afectan a las funciones inmunes: factores que determinan la modulación del sistema inmune*

- Producción de eicosanoides.
- Fluidez de membrana.
- Estrés oxidativo.
- Transducción de señales.
- Expresión genética.
- Apoptosis.
- Presentación de antígenos.
- Modulación de la microbiota gastrointestinal.

esta última enfermedad en las poblaciones estudiadas y ofrece un importante papel protector frente al desarrollo y evolución de la artritis reumatoide<sup>19,20</sup>. Además, un reciente estudio de carácter epidemiológico ha puesto de manifiesto que el consumo de esta dieta está también asociado a un incremento de la longevidad en los individuos que conforman la población estudiada<sup>21</sup>.

#### **Ácidos grasos y modulación de las funciones inmunes: mecanismos propuestos**

Centrándonos en el tema que nos atañe, para llegar a comprender las diferentes acciones que ejercen algunos ácidos grasos de la dieta sobre las funciones inmunes es necesario describir brevemente los mecanismos por los cuales estos macronutrientes llevan a cabo el proceso inmunomodulador. Hasta el momento se han propuesto varios mecanismos de acción que han intentado explicar la interrelación existente entre diferentes lípidos y el sistema inmune de humanos o de animales: alteración de la fluidez de la membrana plasmática, producción de eicosanoides, modificación del estrés oxidativo o alteración de los factores nucleares de transcripción<sup>22</sup> (tabla I). Además, la muerte celular programada ha sido recientemente propuesta como otro mecanismo celular capaz de ser promovida o bien inhibida por la acción de los ácidos grasos de la dieta. Este proceso puede ser responsable, al menos en parte, de las alteraciones que se producen en el sistema inmune por acción de diferentes ácidos grasos de la dieta. De hecho, diferentes estudios *in vitro* han asociado al ácido oleico con la inducción de apoptosis en varios tipos de células<sup>23,24</sup>. En este caso sólo vamos a comentar aquellos mecanismos que están siendo revisados en la actualidad y que constituyen objeto de debate.

Uno de los aspectos que actualmente está siendo materia de un intenso estudio está basado en los “raft” (balsas) de lípidos en la membrana plasmática que intenta dar una explicación a los efectos promovidos por los ácidos grasos en el sistema inmune.

#### *Alteración de la fluidez de membrana por acción de ácidos grasos*

Los fosfolípidos son componentes cruciales de la membrana plasmática, de hecho los cambios en la composición de los ácidos grasos modifican la fluidez de la membrana celular y los receptores de ésta, localizados en la superficie, son alterados. En general, numerosas proteínas se encuentran en la membrana de la célula formando complejos con ácidos grasos. Como consecuencia de este hecho varias funciones celulares son reguladas como la expresión del sistema principal de histocompatibilidad o las moléculas de adhesión. Además de estas, un gran número de enzimas unidos a membrana y de receptores en la superficie son altamente sensibles a la acción de los ácidos grasos. Recientemente ha sido propuesto que la iniciación y propagación de las señales que tienen lugar en las células especializadas donde incluimos a las del sistema inmune, ocurre en regiones muy concretas y definidas de la membrana plasmática denominadas “raft” de lípidos, los cuales se pueden definir brevemente como microambientes dinámicos en los fosfolípidos de la membrana exoplásmica. Diferentes tipos de proteínas con funciones de transmisión de señales son comúnmente encontrados en los “raft” de lípidos y algunas de estas proteínas se encuentran palmitoiladas. La distribución de los “raft” de lípidos sobre la superficie de la célula depende del tipo celular, pero en general la superficie membranosa que rodea a un “raft” de lípidos está compuesta por gran cantidad de ácidos grasos poliinsaturados y por consiguiente es relativamente fluida. Una de las funciones más importantes de los “raft” de lípidos es la de servir como plataformas lipídicas que faciliten la asociación de moléculas señalizantes y que permita las interacciones entre los diferentes tipos de células. Uno de los métodos empleados para la desestabilización de los “raft” de lípidos es la adición exógena de ácidos grasos poliinsaturados que conducen al reemplazo del ácido palmítico de las proteínas y la disociación de estas de los “raft” de lípidos<sup>25-26</sup>. El ejemplo más evidente de la importancia de estos microdominios se centra en su relación con algunas citoquinas como la IL-2. De hecho, cada una de las subunidades del receptor de IL-2 (IL-2R) son relacionadas con los “raft” de lípidos, mientras que el ácido eicosapentaenoico (EPA) puede perturbar la integridad de los “raft” de lípidos y por lo tanto la distribución de estas subunidades en la membrana plasmática, conduciendo a una alteración en la señalización del IL-2R. Igualmente el ácido docosahexaenoico (DHA) produce una desorganización parcial en los “raft” de lípidos, siendo este uno de los eventos que media en la función inmunodepresora e inmunomoduladora asociadas a los efectos promovidos por estos ácidos grasos.

Como hemos podido deducir, estos microambientes lipídicos son muy sensibles a la acción de diversos agentes farmacológicos constituyendo por consiguiente dianas idóneas para la regulación de las funciones inmunes.

## Consecuencias biológicas: alteración de funciones inmunes

Como hemos comentado con anterioridad, diferentes estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales han demostrado que la administración de dietas que contienen alto contenido de aceite de pescado reducen considerablemente la incidencia de desordenes de tipo inflamatorio<sup>27-30</sup>. Igualmente, la administración de dietas con alto contenido en aceite de oliva, en la cual uno de los componentes fundamentales es el ácido oleico está relacionada con una disminución en la incidencia de enfermedades de naturaleza inflamatoria así como de enfermedades cardiovasculares<sup>31</sup>.

A continuación exponemos los resultados que consideramos más relevantes, los cuales muestran como las funciones inmunes de animales y humanos son moduladas por dietas que contienen aceite de oliva. Además, la tabla II ofrece una selección de estudios que reflejan los diferentes resultados obtenidos en la investigación de los efectos promovidos por dietas que contienen aceite de oliva en la modulación de las funciones del sistema inmune en humanos.

### Proliferación de linfocitos

La administración en humanos de una dieta que contiene aceite de oliva no afecta a la proliferación de leucocitos

estimulados por mitógenos, mientras que en animales se ha evidenciado una inhibición de este parámetro. Es probable que estas diferencias detectadas entre humanos y animales se deban principalmente a la cantidad de ácidos grasos monoinsaturados administradas en cada caso, ya que en estudios llevados a cabo en humanos, los ácidos grasos contribuyen al 18% del total de la energía suministrada, mientras que en animales, los ácidos grasos aportan el 30% del total energético de la dieta<sup>32</sup>. Por el contrario, otras investigaciones llevadas a cabo en nuestro laboratorio demuestran que dietas que contienen aceite de oliva producen un incremento moderado en la proliferación de linfocitos, cuando estas dietas se administran a animales de experimentación, comparados con otros tipos de dietas lipídicas, o bien con dietas que poseen un bajo contenido en lípidos<sup>33</sup>.

### Síntesis de citoquinas

La producción de citoquinas, proteínas claves en la regulación de la respuesta inmune, son también alteradas tras la administración de dietas que contienen aceite de oliva. Así, esta grasa afecta a la síntesis de citoquinas con actividad pro-inflamatoria tales como interleuquina-1 (IL-1)<sup>1</sup>, factor necrotizante de tumores (TNF)<sup>1</sup>, IL-6<sup>1</sup> o IL-12<sup>34</sup> y también afecta a la producción de citoquinas con actividad anti-inflamatoria tales como IL-4<sup>34</sup>.

**Tabla II**  
Selección de estudios que evalúan los efectos del aceite de oliva sobre el sistema inmune en humanos

Propiedades del estudio	Resultados más relevantes	Ref.
• Administración de una dieta que contiene aceite de oliva (18,4% de energía) a humanos durante 2 meses.	• No modificó la respuesta proliferativa de CMSP. Suprimió la actividad de células NK. Redujo la expresión de ICAM-1.	55
• Factores de riesgo para la artritis reumatoide (individuos ancianos).	• Descenso del riesgo por alto consumo del aceite de oliva.	10
• Administración de aceite de oliva (6,8 g ácido oleico/día) a pacientes que padecen de artritis reumatoide.	• Alteración de las funciones inmunes asociados con los efectos beneficiosos sobre la progresión de la artritis reumatoide	8
• Administración de aceite de oliva virgen extra a sujetos sanos.	• Descenso de los marcadores de estrés oxidativo.	56
• Exposición <i>in vitro</i> de CMSP a una emulsión constituida por aceite de oliva.	• Descenso de la producción de citoquinas pro-inflamatorias.	51
• Exposición <i>in vitro</i> de CMSP a una emulsión constituida por aceite de oliva.	• Mantenimiento de la inmunidad y reducción de la respuesta inflamatoria.	42
• Suplementación de aceite de oliva y aceite de pescado en pacientes con artritis reumatoide.	• Mejora significativa cuando los pacientes fueron tratados con una combinación de aceite de oliva y aceite de pescado.	57
• Estudio epidemiológico realizado en mujeres de 27 a 44 años de edad.	• El consumo de aceite de oliva reduce el riesgo de transmisión de neumonía.	58

Abreviaturas: CMSP, células mononucleares de sangre periférica; ICAM-1, molécula de adhesión intercelular-1; NK, natural killer.

### Actividad de células asesinas naturales (natural killer)

Las células asesinas naturales o natural killer (NK) conforman una subpoblación de linfocitos encargados de la destrucción de células invadidas por virus o bien de células transformadas. Los resultados experimentales llevados a cabo en células NK procedentes de humanos que han ingerido una dieta que contiene aceite de oliva han demostrado una reducción de la actividad NK después de dos meses de ingesta con esta dieta, aunque esta disminución no ha sido tan severa como la observada en células NK procedentes de humanos que han ingerido una dieta que contiene aceite de pescado<sup>32</sup>.

### Consecuencias clínicas: actividad anti-inflamatoria y resistencia inmune del individuo a agentes infecciosos

Tal y como hemos comentado con anterioridad, estudios epidemiológicos previos sugirieron que la administración de dietas que contienen aceite de oliva o aceite de pescado son responsables de la disminución en la incidencia de enfermedades o desórdenes inflamatorios como la artritis reumatoide<sup>8-10</sup>. Igualmente, numerosas investigaciones de carácter experimental sostienen sin duda alguna que la administración de dietas que contienen aceite de oliva o particularmente aceite de pescado reduce los síntomas inflamatorios que caracterizan a esta enfermedad en humanos<sup>2</sup>. Sin embargo, algunos estudios más recientes han sugerido que a pesar de ejercer un efecto beneficioso en la reducción de la actividad inflamatoria, la supresión de las funciones inmunes por acción principalmente de los ácidos grasos poliinsaturados de la serie  $\omega$ -3 está fuertemente relacionada con un incremento de la susceptibilidad del individuo frente a enfermedades de infecciosas de origen bacteriano como *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa* o *Salmonella typhimurim*; de origen vírico como el virus influenza; o de origen parasitario como *Plasmodium berghei*<sup>4</sup>. En este sentido, numerosos estudios llevados a cabo obviamente en modelos animales y cuyos resultados son perfectamente extrapolables a humanos han determinado que la administración de dietas que contienen aceite de pescado en ratones sometidos a una infección experimental con *L. monocytogenes* reduce los índices de supervivencia e incrementan significativamente el número de bacterias viables aisladas a partir del bazo y del hígado<sup>35,36</sup>. Estos resultados indican que el sistema inmune de estos animales es incapaz de eliminar este agente infeccioso debido a los efectos inmunosupresores promovidos por los ácidos grasos contenidos en este aceite, siendo más vulnerables a la acción patogénica de los agentes infecciosos.

Sin embargo, muy pocas investigaciones han estudiado los efectos del aceite de oliva en la respuesta

inmune y los efectos protectores inducidos por dietas que contienen esta grasa en animales experimentalmente infectados con un agente patógeno. Las investigaciones llevadas a cabo en nuestro laboratorio han determinado que la administración de dietas que contienen aceite de oliva en modelos murinos sometidos a una infección experimental con *L. monocytogenes* ha mejorado la respuesta inmune y como resultado ha producido una eliminación más eficiente de este patógeno y por lo tanto un efecto menos adverso que los ácidos grasos poliinsaturados de la serie  $\omega$ -3, los cuales induce una mayor inmunosupresión. Así, el número de ratones supervivientes tras la infección experimental con *L. monocytogenes* es superior en el grupo alimentado con aceite de oliva que en el grupo alimentado con aceite de pescado<sup>35</sup>. Además, en los animales sometidos a una infección experimental y alimentados con la dieta rica en aceite de oliva, el recuento de bacterias viables aisladas a partir del bazo ha sido inferior, mientras que la actividad bactericida que cuantifica la capacidad de los macrófagos para eliminar cualquier agente patógeno es superior que en los animales alimentados con la dieta rica en aceite de pescado<sup>5,37</sup>.

En un estudio reciente hemos podido comprobar como en animales sometidos experimentalmente a un estado de inmunosupresión (tratados con ciclofosfamida) y alimentados con diferentes dietas lipídicas la incorporación del aceite de pescado en su dieta agrava el proceso de inmunosupresión, mientras que aquellos alimentados con una dieta que contiene aceite de oliva resisten de una forma más eficiente, o en otras palabras son menos vulnerables a los efectos asociados con la infección experimental promovida por *L. monocytogenes*<sup>38</sup>. Por otra parte cuando los animales alimentados con una dieta que contiene aceite de oliva son sometidos a una segunda exposición con *L. monocytogenes*, la eliminación de bacterias de bazo y de hígado se realiza muy rápidamente y no se detecta ninguna muerte en este grupo (resultados no publicados).

Si tenemos presente que las propiedades inmunosupresoras del aceite de oliva son ejercidas principalmente por el ácido oleico contenido en esta grasa y no por otros componentes minoritarios presentes en la composición del aceite de oliva<sup>39</sup>, es necesario explicar algunos de los eventos más importantes mediante los cuales el aceite de oliva promueve efectos inmunosupresores, si bien no tan severos como los inducidos por el aceite de pescado. Sin embargo, recientes estudios han demostrado que los componentes fenólicos del aceite de oliva poseen propiedades anti-inflamatorias e inmunomoduladoras<sup>40,41</sup>. Nuestro grupo de investigación ha encontrado que la administración de una dieta constituida por aceite de oliva está relacionada con un aumento en la producción de IL-12 (citoquina con actividad pro-inflamatoria esencial para la eliminación de agentes infecciosos de crecimiento intracelular, como es *L. monocytogenes*), y de IL-4 (citoquina con actividad anti-inflamatoria muy importante para la eliminación de agentes infecciosos de crecimiento extracelu-

lar). Basados en los resultados obtenidos en nuestras investigaciones, nosotros sugerimos que la síntesis de otros tipos de citoquinas puede ser también modulada por la acción de dietas que contienen aceite de oliva y contribuyen, al menos en parte, a modificar las funciones inmunes que constituyen la base para una eliminación eficaz de los microorganismos de carácter infeccioso<sup>34</sup>.

### **Nutrición clínica: aplicación del aceite de oliva y riesgo de sepsis**

En pacientes hospitalizados y en una situación crítica, los episodios de malnutrición y de alteraciones graves en la función inmune son estados que se detectan con gran frecuencia. Las emulsiones lipídicas son habitualmente utilizadas en regímenes de nutrición parenteral como suministro de energía y como fuente de ácidos grasos esenciales<sup>42</sup>. Sin embargo, la nutrición parenteral puede constituir un problema clínico debido principalmente a complicaciones de naturaleza infecciosas generadas no sólo por catéteres contaminados, sino también por alteraciones de la respuesta inmune inducidas por algunos componentes que forman parte de estas fórmulas<sup>43</sup>. Por lo tanto, desde hace tiempo el papel que los lípidos contenidos en las fórmulas de nutrición parenteral juegan en estas complicaciones ha sido un importante objeto de discusión<sup>44-46</sup>. Las emulsiones lipídicas utilizadas habitualmente contienen ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -6, basados en la incorporación de aceite de soja (rico en ácido linoleico), y han sido directamente asociadas con un incremento en la mortalidad y complicaciones secundarias en pacientes críticos<sup>47</sup>. Sin embargo, tal y como hemos mencionado anteriormente, los ácidos grasos de naturaleza poliinsaturada suprimen un gran número de funciones inmunes y están implicados en la reducción de la resistencia inmune del individuo frente a microorganismos patógenos. Por lo tanto, la aplicación de emulsiones que contienen aceite de oliva para su uso en nutrición clínica representa una importante alternativa a las emulsiones utilizadas en la actualidad, por varias razones fundamentales:

- 1) Muestran un aporte similar de energía en comparación con otras emulsiones utilizadas.
- 2) Exhiben un riesgo limitado de peroxidación lipídica como consecuencia de un alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados y en sustancias con actividad antioxidante.
- 3) Poseen efectos menos inhibitorios sobre las funciones inmunes celulares.
- 4) No reducen la resistencia inmune de pacientes críticos o en individuos que presentan desórdenes crónicos y que están afectados por alteraciones inmunológicas (individuos inmunodeprimidos y/o ancianos) y que obviamente manifiestan un mayor riesgo de infección.

Por lo tanto, desde el punto de vista estrictamente inmunológico, el aceite de oliva puede afianzarse como una alternativa a otras fuentes de lípidos que se emplean habitualmente en la confección de las emulsiones lipídicas<sup>42,48,49</sup>. Un estudio reciente ha demostrado como una emulsión lipídica enriquecida con aceite de oliva y administrada a ratas infectadas experimentalmente con *Escherichia coli* constituye un método muy eficiente que es capaz de preservar las funciones de las células fagocíticas mononucleares<sup>50</sup>. Además, investigaciones *in vitro* han indicado que emulsiones basadas en la incorporación de aceite de oliva (ClinOleic<sup>®</sup>) no reducen la producción de citoquinas con actividad pro-inflamatoria sintetizadas por las células mononucleares de sangre periférica de una forma tan relevante a la efectuada por otros tipos de emulsiones lipídicas utilizadas comúnmente<sup>51</sup>, y por supuesto se pueden utilizar como emulsiones seguras constituyendo una importante alternativa a emulsiones estándar basadas en la incorporación de aceite de soja<sup>52</sup>. Además, un estudio clínico llevado a cabo en pacientes con riesgo severo de sepsis ha sugerido que la administración de una emulsión lipídica con alto contenido en aceite de oliva protege las funciones hepáticas de una forma más eficaz que emulsiones constituidas por triacilglicerol de cadena media<sup>53</sup>. Precisamente un reciente estudio ha revelado que las emulsiones basadas en aceite de soja inducen necrosis y apoptosis en linfocitos y neutrófilos, hecho que puede estar relacionado con un aumento de la susceptibilidad de los pacientes a la infección<sup>54</sup>. Sin embargo, un mayor número de estudios clínicos y experimentales deben de realizarse en este sentido con el objeto de dilucidar las propiedades beneficiosas de emulsiones constituidas por aceite de oliva y comparar los efectos producidos por otros tipos de ácidos grasos para poder ser así aplicada en la nutrición clínica<sup>40</sup>.

### **Conclusiones**

En la actualidad la determinación de los efectos que algunas dietas lipídicas promueven sobre el sistema inmune y su aplicación en nutrición clínica constituye un hecho crucial; y fundamentalmente cuando estos nutrientes son administrados a ancianos, pacientes inmunocomprometidos o en estado crítico que generalmente manifiestan una mayor susceptibilidad para ser colonizados por patógenos oportunistas.

Si tenemos presente que el metabolismo lipídico juega un papel esencial en la función inmune celular del individuo, es importante destacar que la administración de dietas con un alto contenido en aceite de oliva no reduce la respuesta inmune del individuo de una forma tan drástica como otros tipos de dietas cuya fuente lipídica está constituida por ácidos grasos de naturaleza poliinsaturada, tal y como han demostrado algunos estudios de carácter experimental. La modulación de la respuesta inmune ejercida por dietas que contiene aceite de oliva se traduce en una menor supre-

sión de la proliferación de linfocitos, mayor producción de citoquinas pro- y anti-inflamatorias, esenciales en la regulación de la respuesta inmune y en definitiva una mayor capacidad fagocítica de los macrófagos/monocitos, característica esencial para la eliminación de los agentes patógenos. En resumen, el aceite de oliva podríamos calificarlo como un alimento de gran importancia en la dieta de algunas regiones y de un enorme valor biológico, ya que ejerce numerosos efectos beneficiosos sobre la salud. Por lo tanto, y a la luz de los resultados obtenidos, el aceite de oliva puede ser definido desde un punto de vista estrictamente inmunológico como un componente de la dieta capaz de ejercer un efecto inmunosupresor, por supuesto no tan relevante como el aceite de pescado, pero que también adquiere una gran importancia en la reducción de los desórdenes inflamatorios, tal y como demuestran varios estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales. Atendiendo a estos argumentos se desprende que el aceite de oliva es un alimento que administrado de forma habitual en la dieta posee propiedades protectoras frente a a gentes infecciosos, al desencadenar mecanismos que modulan algunas funciones inmunes. Esta propiedad lo convierte en uno de los principales candidatos para la confección de emulsiones lipídicas que se administran particularmente a pacientes inmunocomprometidos, los cuales presentan un mayor riesgo de sepsis. En este sentido, es importante destacar que la aplicación de emulsiones lipídicas que contienen aceite de oliva para su uso en nutrición clínica representa una importante alternativa a las emulsiones utilizadas en la actualidad cuya fuente de lípidos está constituida fundamentalmente por ácidos grasos de naturaleza poliinsaturada y que ejercen un efecto menos protector.

Por lo tanto, estas investigaciones suponen un nuevo avance en el conocimiento de los efectos ejercidos por el aceite de oliva sobre las funciones inmunes y contribuyen sin lugar a dudas a establecer las bases que permitan comprender la interacción existente entre dietas lipídicas, sistema inmune e infección.

## Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a aquellas instituciones que han financiado nuestra investigación: Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto AGL2005-00605/ALI), Junta de Andalucía (PAI CTS-105) y Fundación Citoliva (Centro de Innovación y Tecnología del Olivar y del Aceite, Jaén).

## Referencias

- Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids* 2003; 38: 343-52.
- Kremer JM. N-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 349S-51S.
- De Pablo MA, Puertollano MA, Álvarez de Cienfuegos G. Immune cell functions, lipids and host natural resistance. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 29: 323-8.
- Anderson M, Fritsche KL. (n-3) Fatty acids and infectious disease resistance. *J Nutr* 2002; 132: 3566-76.
- Puertollano MA, Pérez-Toscano MT, Cruz-Chamorro L, Puertollano E, Álvarez de Cienfuegos G, De Pablo MA. [Analysis of the immune resistance in an experimental murine model fed dietary lipids and infected with *Listeria monocytogenes*]. *Nutr Hosp* 2004; 19: 333-40.
- Puertollano MA, Puertollano E, Álvarez de Cienfuegos G, de Pablo MA. Olive oil and immune resistance to infectious microorganisms. En: *Olive oil and immune resistance to infectious microorganisms*. En: *Olive oil and immune resistance to infectious microorganisms*. Edited by VR Preedy and RR Watson. Elsevier/Academic Press, en prensa.
- Puertollano MA, Puertollano E, Álvarez de Cienfuegos G, de Pablo MA. Significance of olive oil in the host immune resistance to infection. *Br J Nutr* 2007; 98: S54-S58.
- Kremer J, Lawrence DL, Jubiz W, DiGiacomo R, Rynes R, Bartholomew LE, Sherman M. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis: clinical and immunologic effects. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 810-20.
- Linos A, Kaklamani VG, Kaklamani E, Koumantaki Y, Giziaki E, Papazoglou S, Mantzoros CS. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 1077-82.
- Linos A, Kaklamani E, Kontomerkos A, Koumantaki Y, Gazi S, Vaiopoulos G, Tsokos GC, Kaklamani P. The effect of olive oil and fish consumption on rheumatoid arthritis - a case control study. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 419-26.
- Scrimshaw NS, SanGiovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 464S-77S.
- Scrimshaw NS, Taylor CE, Gordon JE. Interaction of nutrition and infection. *Am J Med Sci* 1959; 237: 367-403.
- Beisel WR. History of nutritional immunology: introduction and overview. *J Nutr* 1992; 122: 591-6.
- Swank RL. Multiple sclerosis: a correlation of its incidence with dietary fat. *Am J Med Sci* 1950; 220: 421-30.
- Bates D, Carlidge NEF, French JM, Jackson MJ, Nightingale S, Shaw DA, Smith S, Woo E, Hawkins SA, Millar JHD, Belin J, Conroy DM, Gill SK, Sidey M, Smith AD, Thompson RHS, Zilkha K, Gale M, Sinclair HM. A double-blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis 18-22. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 18-22.
- Das UN. Beneficial effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in the management of systemic lupus erythematosus and its relationship to the cytokine network. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 1994; 51: 207-13.
- Bittiner SB, Tucker WFG, Cartwright I, Bleehen SS. A double blind, randomised, placebo-controlled trial of fish oil in psoriasis. *Lancet* 1988; i: 378-380.
- Geerling BJ, Houwelingen AC, Badart-Smook A, Stockbrügger RW, Brummer RJ. The relation between antioxidant status and alterations in fatty acid profile in patients with Crohn disease and controls. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 1108-16.
- Drosos AA, Moutsopoulos HM. Rheumatoid arthritis in Greece: clinical, serological and genetic considerations. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: S7-S12.
- Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV y cols. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995. *J Rheumatol* 1997; 24: 2129-33.
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-608.
- Field CJ, Johnson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukoc Biol* 2002; 71: 16-32.
- Zhu Y, Schwarz S, Ahlemeyer B, Grzeschik S, Klumpp S, Kriegstein JF. Oleic acid causes apoptosis and dephosphorylates Bad. *Neurochem Int* 2005; 46: 127-35.
- Puertollano MA, De Pablo MA, Álvarez de Cienfuegos G. Polyunsaturated fatty acids induce cell death in YAC-1 lymphoma by a caspase-3-independent mechanism. *Anticancer Res* 2003; 23: 3905-10.
- Yaqoob P. Fatty acids as gatekeepers of immune cell regulation. *Trends Immunol* 2003; 24: 639-45.

26. Stulnig TM, Huber J, Leitinger N, Imre EM, Angelisova P, Nowotny P, Waldhausl W. Polyunsaturated eicosapentaenoic acid displaces proteins from membrane rafts by altering raft lipid composition. *J Biol Chem* 2001; 276: 37335-40.
27. Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-74. *Acta Med* 1980; 208: 401-6.
28. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids and cytokine production in health and disease. *Ann Nutr Metab* 1997; 41: 203-34.
29. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 495-505.
30. Kelley DS. Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids. *Nutrition* 2001; 17: 669-73.
31. Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am J Clin Nutr* 1995; 6: 1321S-23S.
32. Yaqoob P. Monounsaturated fatty acids and immune function. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: S9-S13.
33. Puertollano MA, de Pablo MA, Álvarez de Cienfuegos G. Relevance of dietary lipids as modulators of immune functions in cells infected with *Listeria monocytogenes*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 352-7.
34. Puertollano MA, Puertollano E, Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M, De Pablo MA, De Cienfuegos GA. Changes in the immune functions and susceptibility to *Listeria monocytogenes* infection in mice fed dietary lipids. *Immunol Cell Biol* 2004; 82: 370-6.
35. De Pablo MA, Puertollano MA, Galvez A, Ortega E, Gaforio JJ, Álvarez de Cienfuegos G. Determination of natural resistance of mice fed dietary lipids to experimental infection induced by *Listeria monocytogenes*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 27: 127-33.
36. Fritsche KL, Shahbazian LM, Feng C, Berg JN. Dietary fish oil reduces survival and impairs bacterial clearance in C3H/He mice challenged with *Listeria monocytogenes*. *Clin Sci (Lond)* 1997; 92: 95-101.
37. Puertollano MA, De Pablo MA, Álvarez de Cienfuegos G. Immunomodulatory effects of dietary lipids alter host natural resistance of mice to *Listeria monocytogenes* infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001; 32: 47-52.
38. Cruz-Chamorro L, Puertollano MA, Puertollano E, Álvarez de Cienfuegos G, De Pablo MA. Examination of host immune resistance against *Listeria monocytogenes* infection in cyclophosphamide-treated mice after dietary lipid administration. *Clin Nutr* 2007; 26: 631-9.
39. Jeffery NM, Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC. The effects of olive oil upon rat serum lipid levels and lymphocyte functions appear to be due to oleic acid. *Ann Nutr Metab* 1996; 40: 71-80.
40. Miles EA, Zoubouli P, Calder PC. Differential anti-inflammatory effects of phenolic compounds from extra virgin olive oil identified in human whole blood cultures. *Nutrition* 2005; 21: 389-94.
41. Beauchamp GK, Keast RS, Morel D, Lin J, Pika J, Han Q, Lee CH, Smith AB, Breslin PA. Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature* 2005; 437: 45-6.
42. Granato D, Blum S, Rossle C, Le Boucher J, Malnoe A, Dutot G. Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions in vitro. *J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24: 113-8.
43. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1991; 325: 525-32.
44. Snyderman DR, Murray SA, Kornfeld SJ, Majka JA, Ellis CA. Total parenteral nutrition-related infections. Prospective epidemiologic study using semiquantitative methods. *Am J Med* 1982; 73: 695-9.
45. Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, Sidebottom DG, Epstein MF, Platt R. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med* 1990; 323: 301-8.
46. Versleijen M, Roelofs H, Preijers F, Roos D, Wanten G. Parenteral lipids modulate leukocyte phenotypes in whole blood, depending on their fatty acid composition. *Clin Nutr* 2005; 24: 822-9.
47. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001; 286: 944-53.
48. Mangas-Cruz MA, Martínez-Brocca M, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Pereira Cunill JL, García-Luna PP. Olive oil in clinical nutrition. *Grasas Aceites* 2004; 55: 76-83.
49. Moussa M, Le Boucher J, Garcia J, Tkaczuk J, Ragab J, Dutot G, Ohayon E, Ghisolfi J, Thouvenot JP. *In vivo* effects of olive oil-based lipid emulsion on lymphocyte activation in rats. *Clin Nutr* 2000; 19: 49-54.
50. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero MC, Garcia-Garmendia JL, Perez-Paredes C, Moyano-Del Estad MR, Barrero-Almodovar A, Jiménez-Jiménez FJ. Effects of three intravenous lipid emulsions on the survival and mononuclear phagocyte function of septic rats. *Nutrition* 2002; 18: 751-4.
51. Reimund JM, Scheer O, Muller CD, Pinna G, Duclos B, Baumann R. *In vitro* modulation of inflammatory cytokine production by three lipid emulsions with different fatty acid compositions. *Clin Nutr* 2004; 23: 1324-32.
52. Thomas-Gibson S, Jawhari A, Atlan P, Brun AL, Farthing M, Forbes A. Safe and efficacious prolonged use of an olive oil-based lipid emulsion (ClinOleic) in chronic intestinal failure. *Clin Nutr* 2004; 23: 697-703.
53. García-de-Lorenzo A, Denia R, Atlan P, Martínez-Ratero S, Le Brun A, Evard D, Bereziat G. Parenteral nutrition providing a restricted amount of linoleic acid in severely burned patients: a randomised double-blind study of an olive oil-based lipid emulsion v. medium/long-chain triacylglycerols. *Br J Nutr* 2005; 94: 221-30.
54. Cury-Boaventura MF, Gorjao R, de Lima TM, Piva TM, Peres CM, Soriano FG, Curi R. Toxicity of a soybean oil emulsion on human lymphocytes and neutrophils. *J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 115-23.
55. Yaqoob P, Knapper JA, Webb DH, Williams CM, Newsholme EA, Calder PC. Effect of olive oil on immune function in middle-aged men. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 129-35.
56. Bogani P, Galli C, Villa M, Visioli F. Postprandial anti-inflammatory and antioxidant effects of extra virgin olive oil. *Atherosclerosis* 2007; 190: 181-6.
57. Berbert AA, Kondo CR, Almendra CL, Matsuo T, Dichi I. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition* 2005; 21: 131-6.
58. Alperovich M, Neuman MI, Willett WC, Curhan GC. Fatty acid intake and the risk of community-acquired pneumonia in U.S. women. *Nutrition* 2007; 23: 196-202.