

# Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics



CrossMark  
click for updates

www.renhyd.org



## REVISIÓN

### Papel de la vitamina C y los $\beta$ -glucanos sobre el sistema inmunitario: revisión

Ismael San Mauro-Martín<sup>a,\*</sup>, Elena Garicano-Vilar<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Centros de Investigación en Nutrición y Salud, España.

\*research@grupocinusa.com

Recibido el 24 de julio de 2015; aceptado el 12 de noviembre de 2015.

#### ➤ Papel de la vitamina C y los $\beta$ -glucanos sobre el sistema inmunitario: revisión

#### PALABRAS CLAVE

$\beta$ -Glucanos;  
Prebióticos;  
Ácido ascórbico;  
Sistema inmunitario.

#### RESUMEN

Existe un creciente interés en conocer herramientas nutricionales al alcance de profesionales para el manejo de la modulación del sistema inmunitario del humano. Esta revisión bibliográfica se centra en los potenciales efectos beneficiosos sobre el sistema inmune atribuidos a productos alimenticios compuestos por  $\beta$ -glucanos de *Pleurotus ostreatus*, y/o Vitamina C. Este trabajo muestra el resultado obtenido en diferentes estudios con la ingesta de estos componentes sobre el sistema inmunitario, así como el efecto específico sobre marcadores inmunitarios como las interleuquinas, los linfocitos, células *Natural Killer* y los leucocitos, no sólo atendiendo a los mecanismos, sino a las experiencias en modelos *in vitro* e *in vivo* (animal y humano). Tanto la vitamina C como los  $\beta$ -glucanos parecen mostrar eficacia sobre el sistema inmune en diversos estudios, especialmente de forma conjunta, pero son necesarios más estudios.

## Role of vitamin C and $\beta$ -glucans on the immune system: review

### KEYWORDS

$\beta$ -Glucans;  
Prebiotics;  
Ascorbic acid;  
Immune system.

### ABSTRACT

There is growing interest in meeting nutritional tools available to professionals to manage the modulation of the human immune system. This literature review focuses on the potential beneficial effects on the immune system attributed to  $\beta$ -glucans composed of *Pleurotus ostreatus* products and/or vitamin C. It shows the results obtained in different studies with the intake of these components on the immune system and the specific effect on immune markers as interleukins, lymphocytes, *Natural Killer* cells, and leukocytes. Serving not only the mechanisms but to experiences in *in vitro* and *in vivo* models (animal and human). Both vitamin C and  $\beta$ -glucans appear to show efficacy on the immune system in several studies, especially administered together, but more research is needed.

### CITA

San Mauro-Martín I, Garicano-Vilar E. Papel de la vitamina C y los  $\beta$ -glucanos sobre el sistema inmunitario: revisión. Rev Esp Nutr Hum Diet. 2015; 19(4): 238 - 245. DOI: 10.14306/renhyd.19.4.173

## INTRODUCCIÓN

Desde hace décadas la comunidad científica está poniendo énfasis en la relación entre una correcta alimentación, el estado nutricional y el funcionamiento del sistema inmunitario<sup>1</sup>. Así, algunos nutrientes se han ido postulando como moduladores de los componentes celulares de los humanos, como los probióticos y prebióticos<sup>2</sup>, vitaminas, como la vitamina B<sub>6</sub><sup>3-5</sup> y minerales, como zinc<sup>6-8</sup>.

Asegurar el aporte de esos nutrientes y compuestos en la alimentación habitual o puntual del comensal podría tener ventajosas consecuencias, ya sea en forma de alimentación convencional o como suplemento alimenticio.

La vitamina C es un micronutriente al que tradicionalmente se le ha reconocido un poder ante infecciones agudas, resfriados comunes, etc., y cuya efectividad sobre el sistema inmunitario ha sido estudiada. La utilización de suplementos de vitamina C todos los días –una práctica bastante extendida– para prevenir los catarros no está justificada, puesto que este efecto no se ha comprobado en la población general.

Sin embargo, Hemilä H explica que “sí tenemos evidencias de que el micronutriente acorta la duración de los resfriados y alivia sus síntomas”<sup>9</sup>; afirmación sustentada también por Gorton *et al.* en 1999<sup>10</sup>, dado que en su estudio obtuvieron que la gripe y los síntomas del resfriado en el grupo de prueba se redujo un 85% en comparación con el grupo control después de la administración de megadosis de vitamina C.

Otros de los compuestos que se postulan con dicha acción, desde hace décadas, son los sustratos que ingresan en el tracto digestivo y que mantienen y estimulan el crecimiento de la microflora intestinal, lo cual podría determinar la función y modulación del sistema inmunitario del individuo. Se mantienen intactos hasta ser fermentados en el colon por bacterias anaeróbicas, dando lugar a gases y ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Los subproductos de dicha fermentación, contribuyen al mantenimiento de una correcta estructura del colon y de su funcionamiento, por lo que se les atribuye un efecto destacable sobre el mantenimiento de la barrera intestinal. Se ha observado cómo los AGCC se absorben rápidamente por la mucosa intestinal, siendo una fuente importante de sustratos para el metabolismo del coloncito<sup>11</sup>.

Entre las fibras dietéticas con dicho potencial, destacan los  $\beta$ -glucanos (polisacáridos que forman parte de la fibra dietética principalmente presente en cereales, hongos y levaduras) y se diferencian, dentro de este tipo de fibras, los polisacáridos de alto y de bajo peso molecular, ya que el efecto sobre el sistema inmune dependerá del tipo de fuente de la que proceda la fibra, su grado de solubilidad y otros factores estructurales<sup>11</sup>.

Pero los  $\beta$ -glucanos no son el único potencial inmunomodulador conocido. Cada vez más empresas y/o científicos están experimentando en las mejoras de la acción del  $\beta$ -glucano mediante la adición de otros potenciales inmunomoduladores. Por lo tanto, las combinaciones de varios agentes naturales potencialmente inmunomoduladores son cada vez más populares. La característica más común de estas mezclas es el  $\beta$ -1,3-glucano, que tiene una fuerte sinergia con la vitamina C, probablemente debido a que la vitamina C estimula los mismos tipos de respuestas inmunes que el  $\beta$ -glucano<sup>12</sup>.

El ácido L-ascórbico o vitamina C es un donador de electrones que contribuye a la prevención del daño oxidativo. Dicho mecanismo resulta beneficioso en enfermedades humanas tales como la aterosclerosis (a través de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad), la diabetes tipo 2 (a través del estrés oxidativo en la célula beta) y el cáncer (a través del mecanismo de reparación del ADN y daños relacionados con la oxidación del ADN). En adición, el ácido L-ascórbico es esencial para la biosíntesis de colágeno y L-carnitina (importante para la integridad de la membrana durante el embarazo y para la conversión de la dopamina a noradrenalina)<sup>13</sup>.

El cuerpo necesita vitamina C para las funciones fisiológicas normales. Le ayuda en la síntesis y el metabolismo de la tiroxina, el ácido fólico y el triptófano, la hidroxilación de glicina, prolina, lisina, carnitina y catecolaminas. También aumenta la absorción de hierro en el intestino mediante la reducción del férrico al estado ferroso. Como antioxidante, protege al cuerpo de diversos efectos perjudiciales como los radicales libres, los contaminantes y las toxinas, lo cual supone un papel importante para el sistema inmunitario<sup>14</sup>.

La vitamina C, por tanto, se piensa que podría mejorar la función inmune, pero los mecanismos involucrados todavía son oscuros. Las funciones de la vitamina C sobre el sistema inmunitario y las consecuencias producidas por la deficiencia de esta son las siguientes<sup>15</sup>:

#### Funciones

- Antioxidante hidrosoluble altamente eficaz que opera en las fases acuosas, tanto intra como extracelulares.

- Puede regenerar otros antioxidantes (por ejemplo, la vitamina E).
- Primariamente, cofactor de reacciones que requieren de metaloenzima reducida de cobre o hierro.
- Conocido por ser el donador de electrones para ocho enzimas humanas que participan en la hidroxilación de colágeno y la biosíntesis de hormonas y aminoácidos.

#### Papeles principales en el sistema inmunitario

- Mejora la integridad de la barrera epitelial, promoviendo la síntesis de colágeno.
- Mantiene el estado oxidativo de las células y protege contra las especies reactivas del oxígeno generadas durante el estallido respiratorio y la respuesta inflamatoria.
- Estimula las funciones de los leucocitos (neutrófilos, y movimiento de los monocitos).
- Regula la respuesta inmunitaria a través de sus propiedades antivirales y antioxidantes.
- Reduce la duración y severidad del resfriado común.
- Reduce la incidencia del resfriado común y la neumonía en sujetos que practican ejercicio físico intenso o que viven en entornos con mucha gente.

#### Consecuencias de su deficiencia

- Disminución del interferón, actividad de los linfocitos T y la producción de colágeno.
- Disminución de la resistencia a las enfermedades.
- La suplementación con altas dosis, estimula la actividad fagocítica y la actividad de linfocitos T.

El principal objetivo de este manuscrito fue la revisión bibliográfica de los potenciales efectos beneficiosos sobre el sistema inmune atribuidos a productos alimenticios compuestos por  $\beta$ -glucanos de *Pleurotus ostreatus*, y/o vitamina C.

## METODOLOGÍA

La estrategia de búsqueda en Medline fue la siguiente:

("Glucans"[Mesh] OR "epiglucan"[Supplementary Concept] OR "beta-glucan, (1-3)(1-4)-"[Supplementary Concept] OR

"beta-1,3-D-glucan"[Supplementary Concept] OR "beta-1,6-glucan"[Supplementary Concept] OR "beta-Glucans"[Mesh] OR glucan[Title/Abstract] OR glucans[Title/Abstract]) AND "Pleurotus ostreatus"[Title/Abstract] OR ("Ascorbic Acid"[Mesh] OR "Ascorbic Acid"[Title/Abstract] OR "Vitamin C"[Title/Abstract]) AND (("immunology"[Subheading] OR "Immune System"[Mesh] OR immune[Title/Abstract] OR "Immune System"[Title/Abstract] OR immunol\*[Title/Abstract]) OR ("Communicable Diseases"[Mesh] OR "Infectious Diseases" OR Infectious Disease) OR ("Dysentery"[Mesh] OR "Infectious diarrhea" OR "Infectious diarrhoea") OR ((antibiotic AND diarrhea) OR "Antibiotic associated diarrhea") OR ("Traveler's diarrhea" OR (traveler AND diarrhea)) OR ("Enterocolitis, Necrotizing"[Mesh] OR "Necrotizing Enterocolitis") OR ("Campylobacter Infections"[Mesh] OR "Campylobacter Infections" OR "Campylobacter Infection" OR (Campylobacter AND enteritis)) OR ("Intensive Care Units"[Mesh] OR "Intensive Care Units" OR "Intensive Care Unit") OR ("Surgical Wound Infection"[Mesh] OR "Surgical Wound Infection" OR "Surgical Wound Infections" OR "preoperative infection" OR "preoperative infections" OR "postoperative infection" OR "postoperative infections") OR ("Helicobacter pylori"[Mesh] OR "Helicobacter pylori") OR ("Clostridium difficile"[Mesh] OR "Clostridium difficile") OR ("Escherichia coli"[Mesh] OR "Escherichia coli") OR (gastrointestinal AND (pathogen OR pathogens OR infection OR infections)) OR ((intestinal OR intestine) AND (pathogen PR pathogens OR infection OR infections)) OR ("Male Urogenital Diseases"[Mesh] OR "Male Urogenital Diseases" OR "Female Urogenital Diseases"[Mesh] OR "Female Urogenital Diseases" OR "urogenital infection" OR "urogenital infections") OR ("Candidiasis, Vulvovaginal"[Mesh] OR "Vulvovaginal Candidiasis" OR "Vulvovaginal Candidiasis" OR "Candidal vaginitis")) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[MeSH Terms:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (Review[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]))) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT ("humans"[MeSH Terms] AND "animals"[MeSH Terms])).

Se hicieron dos búsquedas simultáneas, una sin límite cronológico y otra con límite de 10 años atrás, siendo ésta en la que se puso mayor énfasis. Se recuperaron estudios relacionando los  $\beta$ -glucanos o la vitamina C y el sistema inmune. Varios de los estudios recuperados no se incluyeron finalmente por: (a) ser publicaciones redundantes o duplicadas de los mismos autores en diferentes años y revistas, (b) estar dirigidos a una población específica, como por ejemplo pacientes con enfermedades determinadas, o (c) porque el extracto usado, su origen, o dosis, difirieron notablemen-

te del componente objetivo o se usaron en conjunción con otras sustancias que pudieran tener el mismo efecto.

## VITAMINA C

### Efectos sobre el sistema inmune

La vitamina C, presente en frutas y verduras, podría tener efecto sobre el sistema inmune innato y adaptativo, ya que parece influir en las respuestas inmunes tanto celulares como humorales. Podría interferir con la síntesis de citoquinas proinflamatorias y desempeñar un papel muy importante en el mantenimiento de la integridad del tejido y en la formación de la piel y barreras epiteliales y endoteliales<sup>16</sup>.

Debido a la actividad antioxidante de la vitamina C, desde el punto de vista químico, frecuentemente se la ha relacionado con situaciones en las que la oxidación tiene un papel importante, a veces unido al detrimento del sistema inmunitario, como es el caso del estrés oxidativo después del ejercicio físico.

Así, algunos investigadores plantearon esta hipótesis en ultramaratonianos, a los que se les suministró vitamina C (1,5g) o un placebo, divididos en dos grupos de 15 y 13, respectivamente. Recogieron marcadores de oxidación e inmunológicos (recuento de células inmunes, interleucinas (IL) 6, 10, 8 y linfocitos IFN-gamma) y realizaron una preestandarización de las condiciones previas a la competición para evitar sesgos y diferencias iniciales e interindividuales de los factores influyentes (dieta previa, fármacos, etc.). Sus resultados no mostraron una mejora cuantitativa de estos marcadores entre el grupo placebo y el grupo de vitamina C<sup>17</sup>.

Por otro lado, las especies reactivas de oxígeno (ERO), generados por las células inmunes activadas durante el proceso de la fagocitosis, pueden ser barridas por los antioxidantes no enzimáticos, tales como la vitamina C o por acción enzimática. Considerando que las ERO juegan papeles esenciales en la muerte intracelular de bacterias y otros organismos invasores, el sistema inmune y las moléculas de otro organismo pueden ser vulnerables al ataque oxidativo. Si las ERO se producen en altas concentraciones, este hecho puede causar estrés oxidativo y conducir a la alteración de la respuesta inmune, la pérdida de integridad de las membranas celulares, la alteración de la fluidez de las membranas y la alteración de la comunicación célula-célula. Estas alteraciones podrían contribuir a trastornos degenerativos tales como el cáncer y la enfermedad cardiovascular<sup>18</sup>.

### Efectos sobre las infecciones

Dado el poder antioxidante de la vitamina C, se ha sugerido que la suplementación con este micronutriente produce una

mejora en el sistema inmune y como consecuencia una menor incidencia de las infecciones, especialmente del tracto respiratorio superior<sup>19</sup>.

Carrillo *et al.* realizaron en 2008<sup>20</sup> un ECCA en el que se involucró una muestra de 12 sujetos a los que se les administró, durante 2 semanas, vitamina C (3x500mg vitamina C/día) o placebo para evaluar su efecto sobre la sensibilidad a infecciones posejercicio. Pese a que se detectaron cambios en parámetros relacionados, no se observó de forma evidente diferencias en la sensibilidad a infecciones. Davison *et al.*, en 2006<sup>21</sup>, llegaron a conclusiones parecidas que Carrillo *et al.*<sup>20</sup> mediante un ensayo placebo-controlado cruzado con 9 atletas asignados, durante 2 semanas, a un grupo al que se le administró vitamina C (1.000mg/día) o placebo.

Ochoa-Brust *et al.*<sup>22</sup> sometieron a investigación, en 2007, el posible efecto beneficioso de la adición de ácido ascórbico (100mg) a una mezcla de sulfato de hierro (200mg) y ácido fólico (5mg) en las infecciones del tracto urinario en mujeres embarazadas. El grupo de mujeres tratado con la mezcla y ácido ascórbico mostró incidencia estadísticamente menor de infecciones urinarias en comparación al grupo que solamente tomó sulfato de hierro y ácido fólico.

Jesenak *et al.* publicaron en 2013<sup>23</sup> un ensayo controlado aleatorizado que involucró una muestra de 175 niños (5,65±2,39 años), asignados durante un periodo de tratamiento de 12 meses a un grupo intervención (100mg de  $\beta$ -glucanos de *P. ostreatus* y 100mg de vitamina C) o a un grupo placebo (solamente 100mg de vitamina C). En el grupo de tratamiento activo, el 36% de los niños no sufrió una infección respiratoria, frente al 21% de los niños del grupo placebo ( $p < 0,05$ ). El tratamiento redujo significativamente la frecuencia de gripe, de patologías similares a la gripe y el número de infecciones de vías respiratorias inferiores en el grupo activo frente al grupo placebo (0,20±0,55 en 12 meses vs. 0,42±0,78 en 12 meses,  $p < 0,05$ ), modulando de forma estadísticamente significativa la inmunidad humoral y celular.

Lahner *et al.* publicaron en 2012<sup>24</sup> un metaanálisis en el que se revisaron 23 estudios y que evaluó la relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y los niveles bajos de ácido ascórbico, observándose una relación positiva y estadísticamente significativa.

En un metaanálisis publicado en 2013 en la *Cochrane Database of Systematic Reviews*<sup>25</sup>, quisieron comprobar si la vitamina C reducía la incidencia, la duración o la gravedad del resfriado común cuando se utilizaba como suplementación regular continua todos los días o como una terapia en el inicio de los síntomas del resfriado, obteniendo como resultados que en los adultos la duración de los resfriados se redujo en un 8% y en niños un 14%. En niños, 1-2g/día de vitamina C acortaba los resfriados en un 18%. La gravedad de los resfriados también se redujo por la administración regular de vitamina C. Siete comparaciones examinaron el efecto de la vitamina

C terapéutica en 3.249 episodios, pero se vio un efecto consistente de la vitamina C en la duración o gravedad de los resfriados en los ensayos terapéuticos.

## VITAMINA C Y $\beta$ -GLUCANOS

### Efectos sobre los linfocitos y *Natural Killer*

Las concentraciones de vitamina C en plasma y los leucocitos disminuyen rápidamente durante las infecciones y el estrés. La suplementación con vitamina C parece que mejora los componentes del sistema inmune humano, tales como actividades antimicrobianas y de células *Natural Killer* (NK), la proliferación de linfocitos T, la quimiotaxis e hipersensibilidad de tipo retardado<sup>26</sup>, el aumento de la producción de citoquinas y la síntesis de inmunoglobulinas<sup>18</sup>. La vitamina C contribuye en el mantenimiento del estado oxidativo de las células y de esta manera las protege contra ERO generadas durante el estallido respiratorio y en la respuesta inflamatoria.

Jeong *et al.* (2011)<sup>27</sup> y Holmannova *et al.* (2012)<sup>16</sup> observaron que la vitamina C inhibía la activación excesiva del sistema inmune para prevenir el daño tisular, que también ayudaba en la actividad antibacteriana y estimulaba las células NK.

Por otro lado, Manning *et al.* (2013)<sup>15</sup> respaldaron, igualmente, que la deficiencia de vitamina C deriva en una variedad de problemas clínicos, incluyendo la inmunodeficiencia. Mostraron un modelo innovador de maduración *in vitro* de células T dependiente de la vitamina C, que además mostró que la regulación epigenética de la expresión génica es un mecanismo probable por el cual la vitamina C interviene en los efectos inmunológicos.

Varios estudios<sup>28-30</sup> describieron, además de la vitamina C, cómo el 1,3  $\beta$ -glucano, mejora el sistema inmune mejorando la capacidad de la actividad de los macrófagos, neutrófilos y NK. Además, podría ser que el  $\beta$ -glucano pudiese tener efecto positivo como medicamento radioprotector para la quimioterapia, radioterapia y emergencias nucleares.

Con acción conjunta de los  $\beta$ -glucanos y la vitamina C, Bobovčák *et al.* publicaron en 2010<sup>31</sup> un ensayo controlado aleatorizado que involucró una muestra de 20 atletas, asignados durante un período de 2 meses a un grupo intervención (100mg  $\beta$ -glucanos de *P. ostreatus* y 100mg vitamina C) o a un grupo placebo, evaluando si la suplementación de  $\beta$ -glucano tenía efectos en el sistema inmunológico en ejercicio de alta intensidad a corto plazo. Se observó una reducción del 28% en la actividad celular de NK en el grupo de placebo durante el periodo de recuperación del ejercicio, mientras que no se encontró una reducción significativa en la actividad celular de NK en el grupo que ingirió  $\beta$ -glucano. El estudio, financiado por la propia empresa que desarrolla

el producto, subrayó que los autores no tenían ningún conflicto de interés.

De igual modo, Bergendiova *et al.* publicaron en 2011<sup>32</sup> un ensayo placebo-controlado aleatorizado a doble-ciego que involucró una muestra de 50 deportistas de alto nivel (23-24 años), asignados durante un período de 3 meses a un grupo intervención (200mg  $\beta$ -glucanos de *P. ostreatus* y 200mg vitamina C) o a un grupo placebo (solamente 200mg de vitamina C). Existió una disminución de la incidencia de los síntomas asociados a infecciones del tracto respiratorio superior y aumentó el número de células NK.

Pillai *et al.* (2014)<sup>33</sup> trataron de investigar las propiedades protectoras de los  $\beta$ -glucanos de origen fúngico (*Ganoderma lucidum*) sobre el ADN de linfocitos humanos. Los resultados indicaron que los  $\beta$ -glucanos de *G. lucidum* poseían actividad radioprotectora significativa con capacidad de reparación del ADN y actividad antioxidante.

Moreira *et al.* publicaron en 2007<sup>34</sup> un metaanálisis en el que evaluaron el potencial efecto de varios micronutrientes, entre ellos la vitamina C, en la modulación de la inmunosupresión inducida por el ejercicio, que involucró 45 estudios con una muestra total de 1.603 atletas. Se recuperaron 13 estudios realizados únicamente con suplementación con vitamina C. Pese a que los estudios mostraron una tendencia a la prevención de las afecciones del tracto respiratorio superior y una desaceleración de la disminución de los linfocitos después del ejercicio físico, los autores concluyeron que se requieren más estudios, más largos y con más muestra para poder establecer recomendaciones de suplementación.

### Efectos sobre los leucocitos

La vitamina C está muy concentrada en los leucocitos y se utiliza rápidamente durante la infección. De hecho, se ha definido como un estimulante de funciones de los leucocitos, sobre todo del movimiento de neutrófilos y monocitos. Se ha descrito que los suplementos de vitamina C mejoran la quimiotaxis de neutrófilos en adultos sanos (1-3g/día) y niños (20mg/kg/día)<sup>18</sup>. Además, las concentraciones de vitamina C en plasma y leucocitos disminuyen rápidamente con el inicio de la infección y vuelven a la normalidad con la mejora de los síntomas, lo que sugiere que la dosis de vitamina C podría ser beneficiosa para el proceso de recuperación<sup>18</sup>.

El propósito del estudio de Casciari *et al.* (2003)<sup>35</sup> fue determinar si los suplementos de vitamina C se correlacionan con el rendimiento de las células inmunitarias en las células blancas de la sangre recogidas de adultos sanos. Específicamente, determinaron la capacidad de los fagocitos para digerir bacterias, la capacidad de los linfocitos para proliferar en respuesta a PHA (*phytohaemagglutinin*), la capacidad de los monocitos para convertirse en antígeno entrenado y maduro de células dendríticas y la capacidad de las células dendríticas de los linfocitos capacitados para lisar las células tumorales *ex vivo*. El índice de fagocitosis, el índice de

proliferación de linfocitos y los rendimientos de células dendríticas maduras (de monocitos) disminuyeron con la edad de los donantes de una manera estadísticamente significativa. Sin embargo, una vez que el efecto de la edad del donante se explicó, el rendimiento de las células inmunitarias fue superior en las células de donantes suplementados con al menos 1g por día de vitamina C. La adición de 5 a 20mg/dL de ascorbato de sodio al medio de crecimiento durante ensayos *ex vivo* mejoró la capacidad de los fagocitos para digerir bacterias y aumentó la habilidad de matar de las células tumorales.

Estudios realizados *in vitro* e *in vivo*, en animales y en humanos, muestran, en el campo de los  $\beta$ -glucanos, que estos podrían modular la respuesta inmunitaria contribuyendo a aumentar la respuesta leucocitaria y, con ello, se podría lograr una mayor resistencia ante las infecciones<sup>11,36</sup>. Algunos otros estudios apuntan hacia la función de los  $\beta$ -glucanos (sobre todo, 1,3  $\beta$ -D-glucanos y 1,6  $\beta$ -D-glucanos aislados) sobre el sistema inmunitario, al inducir la activación de leucocitos y producir mediadores de inflamación. Estos polisacáridos, aumentarían el número de linfocitos Th1<sup>37,38</sup>.

Leentjens *et al.* (2014)<sup>39</sup> realizaron un estudio piloto aleatorizado en 15 voluntarios sanos de sexo masculino. Los sujetos fueron asignados al azar al  $\beta$ -glucano (n=10) o al grupo control (n=5). Los sujetos en el grupo  $\beta$ -glucano ingirieron 1.000mg al día durante 7 días de  $\beta$ -glucano. Se tomaron muestras de sangre en diversos puntos del estudio para determinar los niveles séricos de  $\beta$ -glucano, para la estimulación *ex vivo* de leucocitos y analizar la actividad microbicida. El  $\beta$ -glucano fue apenas detectable en el suero de los voluntarios. Además, ni la producción de citoquinas ni la actividad microbicida de los leucocitos se vieron afectados por la administración por vía oral del  $\beta$ -glucano. Por lo tanto, este estudio no apoyó el uso de la vía oral  $\beta$ -glucano para mejorar la respuesta inmune innata en los seres humanos.

### Efectos sobre las interleuquinas

Varios estudios<sup>40-42</sup> describieron que la modulación de la inflamación por la vitamina C intravenosa se correlaciona con la disminución en los niveles de marcadores tumorales.

Los estudios realizados en seres humanos reportaron que la vitamina C en plasma y la ingesta diaria de vitamina C se asoció inversamente con algunos marcadores de la respuesta en fase aguda y la hemostasia se asoció con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y enfermedades no vasculares.

La vitamina C plasmática, la ingesta de fruta y la ingesta de vitamina C en la dieta se asociaron significativa e inversamente con las concentraciones medias de la proteína C-reactiva, un reactante de fase aguda, y el antígeno activador del plasminógeno tisular, un marcador de la disfunción endotelial. Los hallazgos sugirieron que la vitamina C tiene efectos anti-inflamatorios y se asoció

con una menor disfunción endotelial en los hombres sin antecedentes de enfermedad coronaria o diabetes<sup>14</sup>.

En el estudio de Wintergerst *et al.* (2007)<sup>43</sup>, afirmaron que la vitamina C junto con otros micronutrientes ayuda a revertir el daño potencial causado por los radicales libres a nivel celular y modula funciones de las células inmunes a través de la regulación de factores de transcripción sensibles a redox y afecta a la producción de citoquinas y prostaglandinas, que mantienen una respuesta inmune efectiva.

Ostadrhimi *et al.* publicaron en 2014<sup>44</sup> un ensayo clínico doble-ciego aleatorizado controlado con placebo en el que determinaron el efecto del  $\beta$ -glucano en recuentos de glóbulos blancos y los niveles séricos de IL-4 e IL-12 en mujeres con cáncer de mama que reciben quimioterapia. Las pacientes en el grupo de intervención recibieron dos cápsulas de 10mg de 1-3, 1-6, D- $\beta$ -glucano soluble diario y el grupo control recibió un placebo durante 21 días. Al final del estudio, el cambio en el nivel en suero de IL-4 en el grupo de  $\beta$ -glucano, en comparación con el grupo placebo, fue estadísticamente significativo ( $p=0,001$ ). El nivel sérico de IL-12 en el grupo de  $\beta$ -glucano aumentó estadísticamente ( $p=0,03$ ). Por tanto, los resultados sugirieron que el  $\beta$ -glucano puede ser útil como una terapia complementaria o adyuvante y agente inmunomodulador en pacientes con cáncer de mama.

El estrés, en repetidas ocasiones, ha demostrado reducir la capacidad del sistema inmunitario para luchar contra los ataques individuales. Dado que los estudios recientes han sugerido que algunas moléculas bioactivas pueden tener efectos sinérgicos en la estimulación del sistema inmune y la reducción del estrés, Vetvicka *et al.* (2014)<sup>12</sup> evaluaron los efectos de la combinación de resveratrol con  $\beta$ -glucano y vitamina C para reducir el estrés, encontrando que en comparación con sus componentes individuales, esta combinación fue la más fuerte reductora de los síntomas relacionados con el estrés, incluyendo los niveles de corticosterona y la producción de IL-6, IL-12 e IFN- $\gamma$ .

## CONCLUSIONES

La ingesta de vitamina C parece estimular las células *Natural Killer* y desacelerar la disminución de linfocitos después del ejercicio. La vitamina C podría contribuir también a la mejora de la quimiotaxis de neutrófilos y acelerar el proceso de recuperación de infecciones. La vitamina C administrada de manera conjunta con  $\beta$ -glucanos, podría reducir la frecuencia de infecciones de vías respiratorias y tener un papel en las infecciones urinarias.

La ingesta de  $\beta$ -glucanos se cree que mejora la capacidad de actividad de macrófagos, neutrófilos y células NK, además de poseer actividad radioprotectora y antioxidante. Administrados de manera conjunta, parecen disminuir

la incidencia de infecciones respiratorias y aumentar el número de células NK.

Los  $\beta$ -glucanos podrían, además, modular la respuesta inmunitaria contribuyendo a aumentar la respuesta leucocitaria, produciéndose así mediadores de inflamación.

Finalmente, el aporte de  $\beta$ -glucanos parece producir un cambio en el nivel en suero de interleuquinas en pacientes con cáncer de mama, sugiriéndose así como terapia complementaria y agente inmunomodulador.

Son necesarios más estudios con un diseño experimental doble-ciego controlados.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores expresan que no existen conflictos de interés en el momento de redactar el manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

- Castellanos Puerto E. La nutrición, su relación con la respuesta inmunitaria y el estrés oxidativo. *Rev haban cienc méd.* 2008; 7(4).
- Arribas MB. Probióticos: una nueva estrategia en la modulación del sistema inmune [Internet] [Tesis]. [Granada]: Universidad de Granada; 2009. Recuperado a partir de: <http://hdl.handle.net/10481/2159>
- Ahmad I, Mirza T, Qadeer K, Nazim U, Vaid FH. Vitamin B6: deficiency diseases and methods of analysis. *Pak J Pharm Sci.* 2013; 26(5): 1057-69.
- Jankowska M, Marszałł M, Dębska-Ślizień A, Carrero JJ, Lindholm B, Czarnowski W, et al. Vitamin B6 and the immunity in kidney transplant recipients. *J Ren Nutr.* 2013; 23(1): 57-64.
- Anogeianaki A, Castellani ML, Tripodi D, Toniato E, De Lutiis MA, Conti F, et al. Vitamins and mast cells. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010; 23(4): 991-6.
- Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 6: CD001364.
- Hojyo S, Miyai T, Fujishiro H, Kawamura M, Yasuda T, Hijikata A, et al. Zinc transporter SLC39A10/ZIP10 controls humoral immunity by modulating B-cell receptor signal strength. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(32): 11786-91.
- Prasad AS. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J Trace Elem Med Biol.* 2014; 28(4): 357-63.
- Hemilä H. The role of vitamin C in the treatment of the common cold. *Am Fam Physician.* 2007; 76(8): 1111-5.
- Gorton HC, Jarvis K. The effectiveness of vitamin C in preventing and relieving the symptoms of virus-induced respiratory infections. *J Manipulative Physiol Ther.* 1999; 22(8): 530-3.
- Volman JJ, Ramakers JD, Plat J. Dietary modulation of immune function by beta-glucans. *Physiol Behav.* 2008; 94(2): 276-84.

12. Vetvicka V, Vetvickova J. Anti-stress action of an orally-given combination of resveratrol,  $\beta$ -glucan, and vitamin C. *Molecules*. 2014; 19(9): 13724-34.
13. Timpson NJ, Forouhi NG, Brion M-J, Harbord RM, Cook DG, Johnson P, et al. Genetic variation at the SLC23A1 locus is associated with circulating concentrations of L-ascorbic acid (vitamin C): evidence from 5 independent studies with >15,000 participants. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92(2): 375-82.
14. Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, John PJ, Sharma P. Vitamin C in disease prevention and cure: an overview. *Indian J Clin Biochem*. 2013; 28(4): 314-28.
15. Manning J, Mitchell B, Appadurai DA, Shakya A, Pierce LJ, Wang H, et al. Vitamin C promotes maturation of T-cells. *Antioxid Redox Signal*. 2013; 19(17): 2054-67.
16. Holmannová D, Kolářková M, Krejsek J. Fyziologická úloha vitamínu c ve vztahu ke složkám imunitního systému. *Vnitř Lek*. 2012; 58(10): 743-9.
17. Nieman DC, Henson DA, McAnulty SR, McAnulty L, Swick NS, Utter AC, et al. Influence of vitamin C supplementation on oxidative and immune changes after an ultramarathon. *J Appl Physiol*. 2002; 92(5): 1970-7.
18. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr*. 2007; 98(Suppl 1): S29-35.
19. Ströhle A, Wolters M, Hahn A. Micronutrients at the interface between inflammation and infection-ascorbic acid and calciferol: part 1, general overview with a focus on ascorbic acid. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011; 10(1): 54-63.
20. Carrillo AE, Murphy RJL, Cheung SS. Vitamin C supplementation and salivary immune function following exercise-heat stress. *Int J Sports Physiol Perform*. 2008; 3(4): 516-30.
21. Davison G, Gleeson M. The effect of 2 weeks vitamin C supplementation on immunoendocrine responses to 2.5 h cycling exercise in man. *Eur J Appl Physiol*. 2006; 97(4): 454-61.
22. Ochoa-Brust GJ, Fernández AR, Villanueva-Ruiz GJ, Velasco R, Trujillo-Hernández B, Vásquez C. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 86(7): 783-7.
23. Jesenak M, Majtan J, Rennerova Z, Kyselovic J, Banovcin P, Hrubisko M. Immunomodulatory effect of pleuran ( $\beta$ -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections. *Int Immunopharmacol*. 2013; 15(2): 395-9.
24. Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (Other than iron) and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*. 2012; 17(1): 1-15.
25. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 1: CD000980.
26. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab*. 2006; 50(2): 85-94.
27. Jeong Y-J, Hong S-W, Kim J-H, Jin D-H, Kang JS, Lee WJ, et al. Vitamin C-treated murine bone marrow-derived dendritic cells preferentially drive naïve T cells into Th1 cells by increased IL-12 secretions. *Cell Immunol*. 2011; 266(2): 192-9.
28. Zeković DB, Kwiatkowski S, Vrvic MM, Jakovljević D, Moran CA. Natural and modified (1->3)-beta-D-glucans in health promotion and disease alleviation. *Crit Rev Biotechnol*. 2005; 25(4): 205-30.
29. Rondanelli M, Opizzi A, Monteferrario F. Le attività biologiche dei beta-glucani. *Minerva Med*. 2009; 100(3): 237-45.
30. Murphy EA, Davis JM, Carmichael MD. Immune modulating effects of  $\beta$ -glucan. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010; 13(6): 656-61.
31. Bobovčák M, Kuniaková R, Gabriž J, Majtán J. Effect of Pleuran ( $\beta$ -glucan from *Pleurotus ostreatus*) supplementation on cellular immune response after intensive exercise in elite athletes. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2010; 35(6): 755-62.
32. Bergendiova K, Tibenska E, Majtan J. Pleuran ( $\beta$ -glucan from *Pleurotus ostreatus*) supplementation, cellular immune response and respiratory tract infections in athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2011; 111(9): 2033-40.
33. Pillai TG, Maurya DK, Salvi VP, Janardhanan KK, Nair CKK. Fungal beta glucan protects radiation induced DNA damage in human lymphocytes. *Ann Transl Med*. 2014; 2(2): 13.
34. Moreira A, Kekkonen RA, Delgado L, Fonseca J, Korpela R, Haahtela T. Nutritional modulation of exercise-induced immunodepression in athletes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2007; 61(4): 443-60.
35. Casciari JJ, Riordan HD, Mikirova N, Austin J. Effect of vitamin C supplementation on ex vivo immune cell functioning. *J Orthomol Med*. 2003; 18(2): 89-92.
36. Akramiene D, Kondrotas A, Didziapetriene J, Kevelaitis E. Effects of beta-glucans on the immune system. *Medicina (Kaunas)*. 2007; 43(8): 597-606.
37. Rop O, Mlcek J, Jurikova T. Beta-glucans in higher fungi and their health effects. *Nutr Rev*. 2009; 67(11): 624-31.
38. Barsanti L, Passarelli V, Evangelista V, Frassanito AM, Gualtieri P. Chemistry, physico-chemistry and applications linked to biological activities of  $\beta$ -glucans. *Nat Prod Rep*. 2011; 28(3): 457-66.
39. Leentjens J, Quintin J, Gerretsen J, Kox M, Pickkers P, Netea MG. The effects of orally administered Beta-glucan on innate immune responses in humans, a randomized open-label intervention pilot-study. *PLoS ONE*. 2014; 9(9): e108794.
40. Ford ES, Liu S, Mannino DM, Giles WH, Smith SJ. C-reactive protein concentration and concentrations of blood vitamins, carotenoids, and selenium among United States adults. *Eur J Clin Nutr*. 2003; 57(9): 1157-63.
41. Gao X, Bermudez OI, Tucker KL. Plasma C-reactive protein and homocysteine concentrations are related to frequent fruit and vegetable intake in Hispanic and non-Hispanic white elders. *J Nutr*. 2004; 134(4): 913-8.
42. Lowe GDO. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Thromb Haemost*. 2005; 3(8): 1618-27.
43. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab*. 2007; 51(4): 301-23.
44. Ostadrahimi A, Ziaei JE, Esfahani A, Jafarabadi MA, Movassaghpourakbari A, Farrin N. Effect of beta glucan on white blood cell counts and serum levels of IL-4 and IL-12 in women with breast cancer undergoing chemotherapy: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(14): 5733-9.