



Inmunometabolismo y estilo de vida en la era COVID-19

Avances recientes en genómica y metabolómica nos han permitido tener un atisbo de las complejas interacciones involucradas en el delicado balance homeostático del ser humano. De particular interés ha sido la comprensión de los mecanismos subyacentes de las enfermedades más insidiosas para la humanidad, las enfermedades crónicas no-transmisibles, y a partir de los últimos acontecimientos, la enfermedad del COVID-19 asociada al virus SARS-CoV-2. Interesantemente, la fisiopatología de ambas (las enfermedades crónicas no transmisibles y COVID-19) parecieran no estar tan separadas. A continuación, procuramos resumir en grandes rasgos los factores que no permiten considerar una sin la otra.

Flexibilidad metabólica

El cuerpo humano está acondicionado para procesar una cantidad moderada de calorías en la forma de carbohidratos, lípidos y proteínas, pudiendo cada célula del cuerpo adaptar su metabolismo según las necesidades del momento y los nutrientes disponibles.

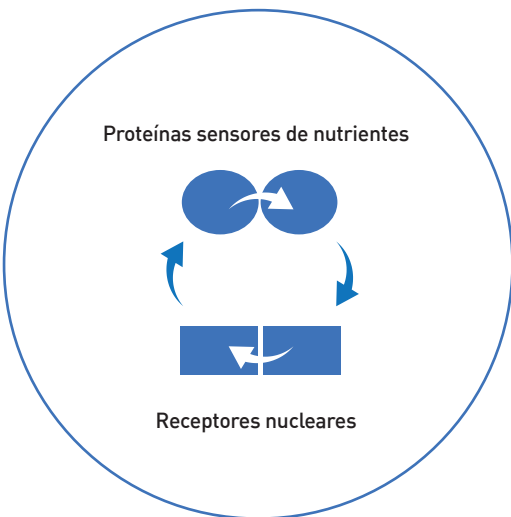
La flexibilidad metabólica se caracteriza por la capacidad de las células de utilizar distintos sustratos para la generación de energía, permitiendo la adaptación de las células a las necesidades del organismo. La selección del combustible celular depende del tipo y cantidad de nutrientes disponibles, por lo que ante la presencia de carbohidratos se favorece un metabolismo glicolítico (de consumo de glucosa) y se inhibe la oxidación de ácidos grasos, y viceversa. En otras palabras, la prevalencia de un tipo de metabolismo reduce la capacidad del otro.

En un metabolismo glicolítico los ácidos grasos se almacenan en la forma de triglicéridos, mientras que frente al consumo de grasas y en ausencia de carbohidratos o frente a restricción calórica, el metabolismo vira hacia la oxidación de ácidos grasos (FAO), que se hacen más disponibles para su consumo mediante la activación de receptores nucleares¹ que como grupo regulan diversos procesos de diferenciación celular, metabolismo y tumorigénesis. El metabolismo glicolítico se traduce generalmente en fosforilación oxidativa (Oxphos) hasta CO₂, o puede derivar en lactato mediante glicólisis anaerobia.

Actualmente el consumo desmedido de alimentos altamente calóricos y en particular el consumo continuo de carbohidratos refinados, combinado con la falta de actividad física ha generado una prevalencia sin precedentes de obesidad y síndrome metabólico que en su base implican una capacidad disminuida de nuestro cuerpo de cambiar rápidamente de un tipo de sustrato a otro, es decir, una menor flexibilidad metabólica, disminuyendo la capacidad de los distintos sistemas a adaptarse adecuadamente a los requerimientos fisiológicos necesarios para un balance homeostático.¹

Uno de los mecanismos más relevantes para mantener la flexibilidad metabólica a través de la modulación del metabolismo de lípidos es la autofagia¹, un proceso protector que involucra la auto-canibalización de las células para mantener la homeostasis energética celular durante la deprivación de nutrientes, ya sea por cambios en la composición nutricional de los alimentos debidos a estacionalidad, requerimientos derivados de actividad física o intermitencia de ingesta calórica. La autofagia está regulada por sensores celulares de nutrientes y energía.²

Orquestadores del metabolismo energético



Principales rutas metabólicas

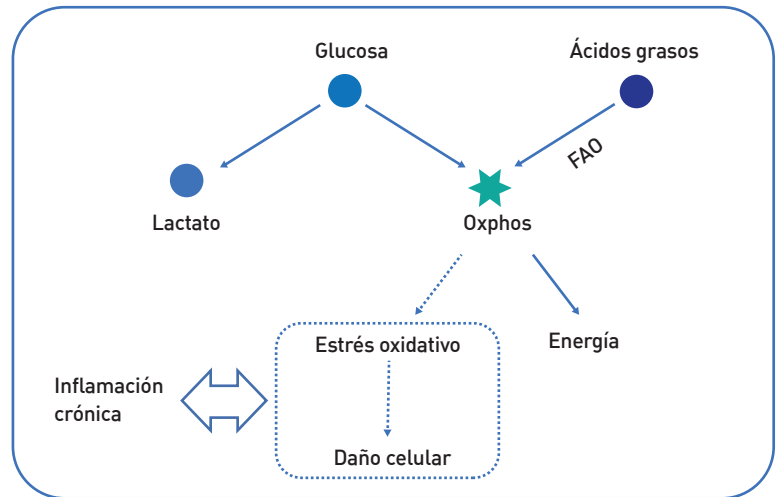


FIGURA 1: Esquema simplificado de la desregulación homeostática celular. Los sensores de nutrientes (principalmente AMPK y mTOR) en coordinación con receptores nucleares (familia de PPARs, entre otros) determinan, y a su vez son influenciados por, la activación de un tipo de ruta metabólica u otra, siendo de relevancia bajo el contexto de flexibilidad metabólica la capacidad de las células de utilizar ácidos grasos mediante FAO (oxidación de ácidos grasos) según se requiere para su diferenciación y funcionamiento adecuado. Cuando la homeostasis no es mantenida se produce estrés oxidativo que induce a un estado inflamatorio persistente.

Un estado de inflexibilidad metabólica está caracterizado por una percepción celular distorsionada de los nutrientes disponibles, una menor capacidad de cambiar de un sustrato a otro y una homeostasis energética dañada.³ La homeostasis es definida como la tendencia de los organismos vivos a adaptarse a nuevas condiciones y a mantener el equilibrio a pesar de los cambios, lo que es requerido para su correcto funcionamiento.

Inflamación y estrés oxidativo

La pérdida de homeostasis celular conlleva a una disminución de la capacidad de producción energética de la misma e induce al estrés oxidativo, lo que causa la activación de proteínas inflamatorias, que perpetúan y exacerbaban a su vez el estrés oxidativo. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) son dañinas para varios componentes celulares, incluyendo, proteínas, ADN y lípidos que pueden activar receptores de reconocimiento de patógenos en la superficie o citoplasma de células inmunes⁴, así como también pueden contribuir a mutaciones oncogénicas.⁵ La inflamación crónica derivada de este estrés oxidativo se piensa que gatilla una serie de enfermedades crónicas tales como cardiovasculares, patologías del riñón e hígado, enfermedades neurodegenerativas, obesidad y diabetes mellitus.⁴

La causa de la inflamación de bajo grado crónica es multifactorial, e incluye el consumo excesivo de alimentos calóricos y bajo consumo de grasas saludables y antioxidantes bioactivos. Con el aumento del depósito de triglicéridos (derivado típicamente de un consumo excesivo de carbohidratos) el tejido adiposo genera citocinas pro-inflamatorias, y este ambiente pro-inflamatorio lleva a la infiltración de células inmunes que también viran a un fenotipo pro-inflamatorio, perpetuándose en un ciclo vicioso.⁶

Es así como la evidencia apunta a una interconexión entre enfermedades metabólicas asociadas a la obesidad (como diabetes, aterosclerosis y desórdenes neurodegenerativos), mediados por la inflamación. Estas observaciones se basan en los efectos antiinflamatorios que conllevan la activación de receptores nucleares (miembros de la familia de los proliferadores peroxisómicos (PPAR)) con efectos beneficios sobre estas patologías al estimular el cambio de metabolismo celular hacia FAO y Oxphos, evitándose de esta forma una preferencia sesgada hacia un solo tipo de metabolismo, es decir, reponiendo la flexibilidad metabólica de las células y permitiendo su correcto funcionamiento.⁷ Estos receptores nucleares juegan un rol fundamental en la orquestación molecular de las células inmunes en el tejido adiposo visceral, pudiendo inhibir o activar su proliferación, como también determinar su diferenciación hacia fenotipos pro o anti-inflamatorios.⁸

Sistema inmune

En los últimos años se ha comenzado a reconocer la importancia de la flexibilidad metabólica en la diferenciación de las células inmunes. Una correcta diferenciación determina la correcta función del sistema inmune.

La autofagia impulsa la diferenciación celular y los cambios metabólicos, en función de la activación de proteínas sensores del estado metabólico (AMPK y MTOR). Cuando cierta ruta (la ruta MTOR) está activa disminuye el flujo autofágico y las células exhiben fenotipos glicolíticos pro-inflamatorios. Por otra parte y de manera inversa cuando otra ruta (la ruta AMPK) está activa se aumenta la actividad autofágica y la diferenciación resulta en un metabolismo dependiente de fosforilación oxidativa y células inmunes no inflamatorias o anti-inflamatorias.⁹

Adicionalmente, las señales pro-inflamatorias son capaces de inducir un cambio metabólico en las células inmunes resultando en un activación de la glicólisis anaeróbica en presencia de oxígeno, de una manera similar al efecto descrito en células cancerígenas (conocido como el efecto Warburg), señalando la posibilidad de manipular el metabolismo celular para promover un fenotipo de células inmunes menos inflamatorio.¹⁰

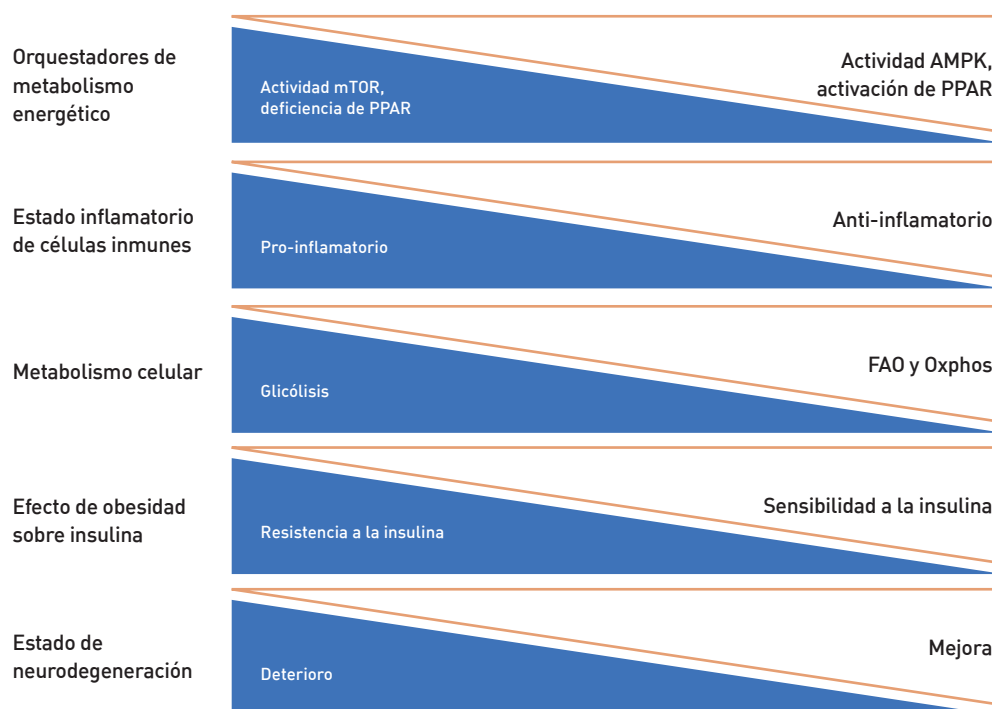


FIGURA 2: Generalización de los efectos derivados de la preferencia de las principales rutas metabólicas a partir de la activación de los orquestadores metabólicos: proteínas sensores de nutrientes y receptores nucleares. ^{7, 10}

Senescencia

El crecimiento y la muerte celular se coordinan a partir de las concentraciones de nutrientes extracelulares y metabolitos intracelulares que señalan la necesidad de síntesis de proteínas, biogénesis mitocondrial, metabolismo de glucosa y lípidos y autofagia a través de las mismas proteínas sensores involucrados en la diferenciación de células inmunes y en la regulación metabólica celular general.¹¹ Así es como el envejecimiento y las enfermedades asociadas a la vejez comparten varios pilares mecánicos que convergen en la inflamación. Durante el envejecimiento se genera inflamación que contribuye a la patogénesis de estas enfermedades, así como también la inflamación producto del exceso de nutrientes contribuye también a las mismas, al punto que es posible argumentar que las enfermedades crónicas no son solo resultado del proceso de envejecimiento y la inflamación basal asociada, sino que también estas enfermedades aceleran el proceso de envejecimiento.¹²

COVID-19 y comorbilidades

En un sujeto sano, durante un evento inflamatorio agudo, como una infección, la respuesta pro-inflamatoria de las células inmunes es rápidamente seguida por una resolución de la inflamación, donde los leucocitos (células inmunes) se convierten a un fenotipo anti-inflamatorio, realizando cambios en su metabolismo energético. Esta transición no es observada en tejido donde persiste una inflamación crónica de bajo grado (por obesidad o diabetes), caracterizada por ser de menor intensidad, pero sostenida en el tiempo (es decir, sin resolución).⁶

Individuos con comorbilidades metabólicas como obesidad, diabetes e hipertensión, y que son afectados por COVID-19 presentan una liberación descontrolada de mediadores pro-inflamatorios (citocinas) y una respuesta inmune desbalanceada, derivando en el fenómeno conocido por el nombre de la tormenta de citocinas:

- Varios estudios señalan que los individuos obesos son más susceptibles a desarrollar infecciones, y que el tejido adiposo sirve como una reserva de patógenos.
- Personas diabéticas poseen una mayor tasa de procesos inflamatorios se observa debido a el reconocimiento constante de glucosa por receptores de lectina tipo C.
- Individuos hipertensos son tratados con fármacos que incrementan la expresión de ACE2, utilizados por SARS-CoV-2 para ingresar a las células.

Como no existe a la fecha un tratamiento para el SARS-CoV-2, los esfuerzos se debiesen centrar en controlar la respuesta inflamatoria y reducir el riesgo de complicaciones asociadas.¹³

Armando el puzle

En resumen, una baja flexibilidad metabólica, es decir una capacidad disminuida de las células de virar del consumo de un tipo de sustrato a otro, está íntimamente relacionado con señales inflamatorias presentes en sujetos obesos o con síndrome metabólico y que juegan un rol en la fisiopatología tanto de enfermedades crónicas no transmisibles como también, a través de su relación con el sistema inmune, en un estado inmune deteriorado, quedando clara así la correlación entre la presencia de las comorbilidades asociadas al COVID-19 y un peor pronóstico asociado.

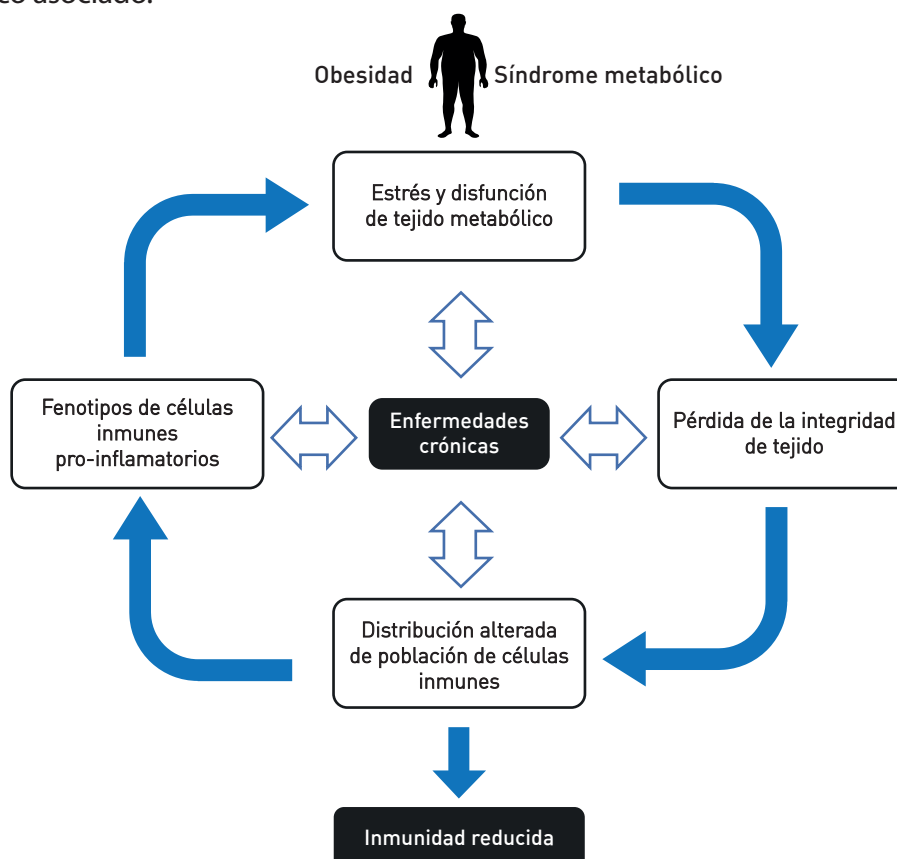


FIGURA 3: Interrelación entre estados metabólicos alterados, enfermedades crónicas y capacidad reducida del sistema inmune.

Estilo de vida como medida de prevención

Si consideramos la posibilidad de contagio con SARS-CoV-II es crucial tomar medidas que nos permitan como individuos minimizar el riesgo de infección y modular la severidad de la enfermedad. Adicionalmente a las medidas preventivas recomendadas son el distanciamiento social, el lavado frecuente de manos, desinfección de superficies y el uso de mascarillas, existen ciertos cambios de estilo de vida que apuntan a minimizar el efecto del COVID-19, ya sea manteniendo un ambiente menos inflamado, reduciendo el estrés oxidativo, o incrementando la flexibilidad metabólica, principalmente reduciendo o manteniendo el peso corporal en niveles normales, mediante una reducción de la ingesta calórica y ejercicio físico 14, 15 , y la suplementación preventiva de la dieta con ciertos fitonutrientes que podrían cumplir un rol aditivo en la paliación de los efectos negativos de la enfermedad, sin efectos secundarios a la salud. Dentro de este grupo resaltan:

- **Vitamina C.** La deficiencia de vitamina C está históricamente asociada a la neumonía. La evidencia sugiere que la suplementación de altas dosis de vitamina C (entre 6 a 8 gramos diarios) previo o durante a la infección podría prevenir y disminuir los síntomas de la gripe común.¹⁶ Su efecto vendría dado por ser un potente antioxidante que permitiría reducir el daño oxidativo inducido por el ataque viral.¹⁷ El efecto de su uso mediante vía intravenosa en altas dosis para la prevención y tratamiento de enfermedades respiratorias agudas no ha dado resultados satisfactorios.¹⁸
- **Vitamina D.** La suplementación con Vitamina D está asociada con un rol preventivo de infecciones en el tracto respiratorio.¹⁹ Se hipotetiza que su efecto en el desarrollo de enfermedad viral estaría relacionado con la inducción y modulación de la respuesta inmune: modulación de autofagia celular y regulación de genes asociados.²⁰ También actuarían como defensas a la infección viral mediante mecanismos que disminuyen la capacidad replicativa de los virus y mediante el aumento de citocinas anti-inflamatorias y la reducción de citocinas pro-inflamatorias que inducen a la neumonía inflamatoria. La recomendación para mantener niveles sanos de Vitamina D es consumir hasta 5.000 UI/día.²¹
- **Vitamina E.** La vitamina E es otro potente antioxidante con efectos moduladores del sistema inmune, y su deficiencia está asociada a una capacidad inmunitaria disminuida.²² Existe evidencia señalando efectos beneficiosos del uso de vitamina E para el tratamiento de la enfermedad viral hepatitis B²³, así como también jugaría un rol importante en la regulación de genes utilizados por los coronavirus para establecer la infección. Es concebible que una ingesta insuficiente de vitamina E contribuya a la susceptibilidad de infección de SARS-CoV-2 de la población de mayor edad.²⁴ Su suplementación diaria no debiera superar 150 UI / día ya que algunos estudios señalan posibles efectos adversos.²⁵
- **Fitoesteroles.** Se ha demostrado que formulaciones específicas de fitoesteroles suplementando dos gramos diarios en tres semanas reducen colesterol, triglicéridos y perímetro de cintura, importantes marcadores relacionados con las comorbilidades cardiometabólicas^{26,27}, además de exhibir en estudios controlados un efecto directo sobre la infectividad de virus con cápsida lipídica (como los coronavirus) mediante la reducción de colesterol en la membrana celular²⁸, y sobre la modulación de la respuesta inmune y la regulación de respuestas inflamatorias exageradas²⁹ mediante la modulación de los receptores nucleares³⁰ y proteínas sensores involucradas en la mantención de una correcta flexibilidad metabólica.³¹
- **Selenio.** Este mineral ejerce su efecto de defensa ante infección viral mediante su efecto antioxidante, y su deficiencia está asociada a una mayor patogenicidad y severidad de infecciones virales, en cuyas circunstancias también se observan respuestas inmunes más inflamatorias. La suplementación de selenio en poblaciones deficientes de este mineral también está asociada con una menor probabilidad de enfermedad coronaria. Su suplementación es recomendable para personas con niveles plasmáticos menores a 12 µg/dL, en cuyo caso se recomienda consumir 60 µg de selenio al día.³²
- **Zinc.** La deficiencia de zinc disminuye la actividad inmune antiviral³³ y estudios sugieren que su suplementación sería beneficiosa para reducir los síntomas y la duración de los resfríos comunes.³⁴ Se recomienda el consumo de 50 mg de zinc al día para ejercer un rol protector para mejorar la capacidad del organismo de defenderse ante una infección viral.³⁵

Debido a que las intervenciones de estilo de vida son seguras y además otorgan una serie de beneficios adicionales a la salud más allá de modular o sostener una respuesta inmune adecuada su recomendación por parte de los profesionales de la salud es hoy más necesaria que nunca.

Referencias

1. Reuben L Smith, Maarten R Soeters, Rob C I Wüst, Riekelt H Houtkooper. (2018). Metabolic Flexibility as an Adaptation to Energy Resources and Requirements in Health and Disease, *Endocrine Reviews*, 39(4); 489–517.
2. Madeo F, Zimmermann A, Maiuri MC, Kroemer G. (2015). Essential role for autophagy in life span extension. *J Clin Invest*. 125(1):85-93.
3. Muoio D. M. (2014). Metabolic inflexibility: when mitochondrial indecision leads to metabolic gridlock. *Cell*, 159(6), 1253–1262
4. Geto, Z., Molla, M. D., Challa, F., Belay, Y., & Getahun, T. (2020). Mitochondrial Dynamic Dysfunction as a Main Triggering Factor for Inflammation Associated Chronic Non-Communicable Diseases. *Journal of inflammation research*, 13, 97–107.
5. Dang C. V. (2012). Links between metabolism and cancer. *Genes & development*, 26(9), 877–890.
6. Keane, K. N., Calton, E. K., Carlessi, R., Hart, P. H., & Newsholme, P. (2017). The bioenergetics of inflammation: insights into obesity and type 2 diabetes. *European journal of clinical nutrition*, 71(7), 904–912.
7. Le Menn, G., & Neels, J. G. (2018). Regulation of Immune Cell Function by PPARs and the Connection with Metabolic and Neurodegenerative Diseases. *International journal of molecular sciences*, 19(6), 1575.
8. Cipolletta, D.; Cohen, P.; Spiegelman, B.M.; Benoist, C.; Mathis, D. Appearance and disappearance of the mRNA signature characteristic of Treg cells in visceral adipose tissue: Age, diet, and PPAR effects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2015, 112, 482–487.
9. Thomas Riffelmacher, Felix Clemens Richter & Anna Katharina Simon (2018) Autophagy dictates metabolism and differentiation of inflammatory immune cells, *Autophagy*, 14:2, 199-206.
10. Pålsson-McDermott, E.M., O’Neill, L.A.J. (2020). Targeting immunometabolism as an anti-inflammatory strategy. *Cell Res* 30, 300–314.
11. Yuan, H. X., Xiong, Y., & Guan, K. L. (2013). Nutrient sensing, metabolism, and cell growth control. *Molecular cell*, 49(3), 379–387.
12. Franceschi, Claudio & Garagnani, Paolo & Parini, Paolo & Giuliani, Cristina & Santoro, Aurelia. (2018). Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol* 14, 576–590.
13. de Lucena, T., da Silva Santos, A. F., de Lima, B. R., de Albuquerque Borborema, M. E., & de Azevêdo Silva, J. (2020). Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(4), 597–600.
14. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, Kouretas D, Spandidos DA, Tsatsakis A. (2020). Obesity a risk factor for increased COVID 19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep*. Jul; 22(1): 9–19.
15. Liu TF, Brown CM, El Gazzar M, McPhail L, Millet P, Rao A et al. (2012). Fueling the flame: bioenergy couples metabolism and inflammation. *J Leukoc Biol*; 92: 499–507.
16. (R.M.L. Colunga Biancatelli, M. Berrill, P.E. Marik. (2020). The antiviral properties of vitamin C, *Expert Rev. Anti Infect. Ther*. 18: 99–101.
17. Ruben Manuel Luciano Colunga Biancatelli, Max Berrill & Paul E. Marik (2020) The antiviral properties of vitamin C, *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 18:2, 99-101.
18. Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, et al. (2019). Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 322(13):1261–1270.
19. Martineau A.R., et al. (2019). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol. Assess.* (Winchester, England). 23:1–44.

20. M. Teymoori-Rad, F. Shokri, V. Salimi, S.M. Marashi. (2019). The interplay between vitamin D and viral infections, *Rev. Med. Virol.* 29: e2032
21. Grant, W.B.; Lahore, H.; McDonnell, S.L.; Baggerly, C.A.; French, C.B.; Aliano, J.L.; Bhattoa, H.P. (2020). Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrient*; 12, 988.
22. Moriguchi S., Muraga M.(2000). Vitamin E and immunity. *Vitam Horm*;59:305–336.
23. Andreone P, Fiorino S, Cursaro C, et al. Vitamin E as treatment for chronic hepatitis B: results of a randomized controlled pilot trial. *Antiviral Res.* 2001;49(2):75-81.
24. Turski, Waldemar A. et al. (2020). 'AhR and IDO1 in Pathogenesis of Covid-19 and the "Systemic AhR Activation Syndrome:" Translational Review and Therapeutic Perspectives'. 1 Jan: 1 – 12.
25. NIH, accessed August 13 2020: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/>.
26. Shaghghi M.A., Harding S.V., Jones P.J.H. (2014). Water dispersible plant sterol formulation shows improved effect on lipid profile compared to plant sterol esters. *J. Funct. Foods*, 6:280-9.
27. Palmeiro, Y., et al. (2020). Effects of Daily Consumption of an Aqueous Dispersion of Free-Phytosterols Nanoparticles on Individuals with Metabolic Syndrome- A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*, 12(8): 2392.
28. Parvez M.K, Rehman T., Alam P, Al-Dosari M.S., Alqasoumi S.I., Alajmi M.F. (2019). Plant-derived antiviral drugs as novel hepatitis B virus inhibitors: Cell culture and molecular docking study. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(3):389-400.
29. J. Plat, S. Baumgartner, T. Vanmierlo, D. Lütjohann, K.L. Calkins, D.G. Burrin, G. Guthrie, C. Thijs, A.A. Te Velde, A.C.E. Vreugdenhil, R. Sverdlov, J. Garssen, K. Wouters, E.A. Trautwein, T.G. Wolfs, C. van Gorp, M.T. Mulder, N.P. Riksen, A.K. Groen, R.P. Mensink, (2019). Plant-based sterols and stanols in health & disease: "Consequences of human development in a plant-based environment?", *Progress in Lipid Research*, 74:87-102.
30. Shuang, R., Rui, X. & Wenfang, L. (2016). Phytosterols and Dementia. *Plant Foods Hum Nutr* 71, 347–354.
31. Grattan, Bruce J Jr.(2013). "Plant sterols as anticancer nutrients: evidence for their role in breast cancer." *Nutrients* vol. 5,2 359-87. 31 Jan. 2013.
32. Margaret P Rayman, Selenium and human health, *The Lancet*, Volume 379, Issue 9822, 2012, Pages 1256-1268.
33. S.A. Read, S. Obeid, C. Ahlenstiel, G. Ahlenstiel. (2019). The role of zinc in antiviral immunity, *Adv. Nutr.* 10; 696–710.
34. M. Maares, H. Haase. (2016). Zinc and immunity: an essential interrelation, *Arch. Biochem. Biophys.* 611; 58–65.
35. M. Razzaque, COVID-19 pandemic: Can maintaining optimal zinc balance enhance host resistance? Preprints. Accessed: August 13, 2020: <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0006.v1>.