



## ARTÍCULO REVISIÓN

### Efectos inmunomoduladores de la dieta mediterránea en pacientes adultos con Lupus Eritematoso Sistémico

Immunomodulatory effects of the Mediterranean diet in adult patients with Systemic Lupus Erythematosus

Marla María Suscal-Orellana <sup>1</sup>✉ , Karen Andrea Vasquez-Mendoza <sup>1</sup> , Edmo Ramiro Jara-Guerrero <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Universidad Técnica de Machala. Sede El Oro. Ecuador

**Recibido:** 1 de enero de 2024

**Aceptado:** 16 de marzo de 2024

**Publicado:** 25 de julio de 2024

**Citar como:** Suscal-Orellana MM, Vasquez-Mendoza KA, Jara-Guerrero ER. Efectos inmunomoduladores de la dieta mediterránea en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2024 [citado: fecha de acceso]; 28(2024): e6318. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/6318>

#### RESUMEN

**Introducción:** la patogenia del lupus eritematoso sistémico es desconocida, se sugiere que factores hormonales, ambientales y nutricionales pueden desencadenar respuestas inmunitarias alteradas. La dieta mediterránea, rica en alimentos integrales, se ha estudiado por sus efectos antiinflamatorios en esta patología.

**Objetivo:** analizar los efectos inmunomoduladores de la dieta mediterránea en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

**Métodos:** la investigación se realizó mediante una recolección de información de artículos científicos en diferentes buscadores de artículos científicos como *PubMed*, *Google Académico*, *Medline*, *Scielo*, *Sciencia Direct*, *Elseiver*, *MDPI*, *Medigraphic*, *Medscape*, *ResearchGate*, *BMJ Journals*. La estrategia de búsqueda se limitó a los artículos en un rango desde el 2019 hasta el 2023, en idioma español e inglés acerca de los efectos inmunomoduladores de la dieta mediterránea en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Los términos de búsqueda que se utilizaron en la redacción fueron verificados con los descriptores MESH y DeCS, y fueron: "enfermedades autoinmunes", "lupus eritematoso sistémico", "dieta en lupus", "nutrientes", "dieta mediterránea", "intervención dietética", "efecto inmunomodulador". Para la inclusión y exclusión, los estudios fueron evaluados acorde a las guías del método PRISMA, se incluyeron 28 artículos. **Resultados:** la dieta mediterránea impacta positivamente en marcadores inflamatorios y disfunción endotelial. Componentes como ácidos grasos poliinsaturados omega-3, fibra dietética y micronutrientes como vitamina D, A y C exhiben propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Además, se estudia la relevancia de minerales como calcio, selenio y hierro.

**Conclusiones:** se resalta la necesidad de considerar esta dieta como parte integral del manejo de esta enfermedad autoinmune, lo que complementa el tratamiento convencional y mejora el pronóstico de los pacientes.

**Palabras clave:** Enfermedades autoinmunes; Efecto inmunomodulador; Dieta mediterránea; Intervención dietética; Lupus eritematoso sistémico.

### Abstract

**Introduction:** the pathogenesis of systemic lupus erythematosus is unknown, it is suggested that hormonal, environmental and nutritional factors can trigger altered immune responses. The Mediterranean diet, rich in whole foods, has been studied for its anti-inflammatory effects on this pathology. **Objective:** to analyze the immunomodulatory effects of the Mediterranean diet in patients with systemic lupus erythematosus. **Methods:** the research was carried out by collecting information from scientific articles in different scientific article search engines such as PubMed, Google Scholar, Medline, Scielo, Scienza Direct, Elseiver, MDPI, Medigraphic, Medscape, ResearchGate, BMJ Journals. The search strategy was limited to articles ranging from 2019 to 2023, in Spanish and English, about the immunomodulatory effects of the Mediterranean diet in patients with systemic lupus erythematosus. The search terms used in the writing were verified with the MESH and DeCS descriptors, and were: "autoimmune diseases", "systemic lupus erythematosus", "and lupus diet", "nutrients", "Mediterranean diet", "intervention diet", "immunomodulatory effect". For inclusion and exclusion, the studies were evaluated according to the PRISMA method guidelines, 28 articles were included. **Results:** the mediterranean diet positively impacts inflammatory markers and endothelial dysfunction. Components such as omega-3 polyunsaturated fatty acids, dietary fiber and micronutrients such as vitamin D, A and C exhibit anti-inflammatory and antioxidant properties. In addition, the relevance of minerals such as calcium, selenium and iron is studied. **Conclusions:** the need to consider diet as an integral part of the management of this autoimmune disease is highlighted, which complements conventional treatment and improves the prognosis of patients.

**Keywords:** Autoimmune diseases; Immunomodulatory effect; Mediterranean diet; Dietary intervention; Systemic lupus erythematosus.

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria autoinmune que se caracteriza por la producción de autoanticuerpos contra antígenos propios. La patogenia del LES es desconocida; pero se sugiere que esta, es resultado de varios factores hormonales, ambientales y nutricionales que, en sujetos predispuestos, alteran las respuestas inmunitarias celular y humoral. Los autoanticuerpos contribuyen a la síntesis de múltiples inmunocomplejos y ejercen efectos citotóxicos directos. Como resultado, el LES afecta a todos los sistemas del cuerpo humano. <sup>(1)</sup>

Según un artículo de *Ann Rheum Dis*, la incidencia global de LES se estimó en 5,14 por 100 000 personas, las mujeres son la población más propensa a padecer esta enfermedad. Los cuatro países con las estimaciones más altas de incidencia de LES fueron: Polonia, EE. UU, Barbados y China. <sup>(2)</sup> En Ecuador, los datos propuestos por la INEC revelan que en 2021 existen aproximadamente 987 egresos de paciente con LES; la mayoría de ellos atendidos en el sector público. A nivel provincial, Azuay es la provincia con la mayor cantidad de egresos, alrededor de 71. Mientras que, en El Oro cuenta con un aproximado de 18 paciente con LES egresados. <sup>(3)</sup>

Actualmente, la contribución de los factores asociados al estilo de vida son motivo de controversia debido a que el LES representa un mosaico de cambios metabólicos y deficiencias de minerales y vitaminas aplicados a la presentación sistémica de artritis, nefritis, eventos vasculares y daño de órganos del corazón, Sistema Nervioso Central (SNC), riñones y piel, que favorecen al aumento de la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. <sup>(1,4)</sup>

En las últimas dos décadas, muchos estudios clínicos y preclínicos han investigado el impacto de la dieta mediterránea en la respuesta inflamatoria del LES. La dieta mediterránea es un patrón dietético tradicional basado en alimentos integrales, mínimamente procesados y un alto consumo de frutas, verduras, pescado, cereales integrales y aceite de oliva, con un consumo moderado de carnes rojas y vino. <sup>(5)</sup> Según la revista *Nutrients*, en un estudio realizado en el noreste de Europa solo el 28,3% de la población adulta tenía una alta adherencia a la dieta mediterránea tradicional griega, observándose un mayor porcentaje (39.7 %) para los participantes mayores de 65 años en comparación con los menores de 65 años (25.5 %). <sup>(6)</sup>

La terapia nutricional, con restricciones de carbohidratos y proteínas y suplementos nutricionales, puede ser prometedora de controlar los síntomas en el LES ejercen efectos con menos o ningún efecto secundario en comparación a las terapias farmacológicas clásicas. <sup>(1,4)</sup> Aunque el tratamiento farmacológico contrarresta la enfermedad, la alimentación es un elemento importante en el manejo de esta entidad nosológica, pues ciertos alimentos pueden desencadenar o empeorar los síntomas, y otros pueden tener efectos beneficiosos. Es indispensable que los pacientes con LES lleven una dieta adecuada que complemente el tratamiento médico, adaptado a las necesidades de los pacientes, para disminuir la sintomatología y reducir el proceso inflamatorio de esta dolencia.

El tratamiento farmacológico actual para el LES se centra en la supervivencia a largo plazo, la prevención del daño orgánico con el efecto adverso del uso de fármacos como principal limitación. El uso recurrente de agentes inmunosupresores como los glucocorticoides se asocia con la osteoporosis y la redistribución de la grasa corporal; y en dosis altas contribuyen al daño de

nuevos órganos, como cataratas, síndrome de Cushing y daño cardiovascular. <sup>(7)</sup> Por lo cual, se ha sugerido la dieta mediterránea como una adición segura y eficaz al tratamiento convencional.

El objetivo de la presente investigación busca analizar los efectos inmunomoduladores de la dieta mediterránea mediante la revisión de artículos de alto impacto para aplicarla como tratamiento coadyuvante en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

## Métodos

La investigación se realizó mediante una recolección de información de artículos científicos en diferentes buscadores de artículos científicos como *PubMed*, *Google Académico*, *Medline*, *Scielo*, *Sciencia Direct*, *Elseiver*, *MDPI*, *Medigraphic*, *Medscape*, *ResearchGate*, *BMJ Journals*. Para formular la pregunta de investigación se utilizó la estrategia PICO: Paciente, Intervención, Comparación y Resultados.

## Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda se limitó a los artículos en un rango desde el 2019 hasta el 2023, en idioma español e inglés acerca de los efectos inmunomoduladores de la dieta mediterránea en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Los términos de búsqueda que se utilizaron en la redacción fueron verificados con los descriptores MESH y DeCS, y fueron: "enfermedades autoinmunes", "lupus eritematoso sistémico", "dieta en lupus", "nutrientes", "dieta mediterránea", "intervención dietética", "efecto inmunomodulador".

## Criterios de inclusión y exclusión

Para la inclusión y exclusión, los estudios fueron evaluados acorde a las guías del método PRISMA. Se incluyeron artículos como: guías de manejo y protocolo, ensayos controlados aleatorios, estudios de campo, estudios de diseño observacional, como transversal, estudios con reporte de resultados de la dieta mediterránea en paciente con lupus eritematoso sistémico. Se excluyeron los artículos con más de 5 años de antigüedad, estudios en cualquier otro idioma que no sea español o inglés, Carta, Comentario & Opinión, estudios duplicados y estudios que no fueron relevantes para el tema de investigación.

Se investigaron un total de 312 artículos, PUBMED 118, SCOPUS 29, LATINDEX 46, WEB OF SCIENCE 23, REDALYC 69, SCIELO 27. Según los criterios de inclusión y exclusión, inicialmente se excluyeron un total de 268 artículos por no corresponder con los criterios de inclusión: 110 artículos se excluyeron por tener una antigüedad de más de 5 años a excepción de 2 artículos; 59 estudios en otro idioma que no sea español o inglés; 46 artículos por ser Carta, Comentario & Opinión y 53 estudios duplicados. Un total de 44 estudios fueron seleccionados para evaluación de resúmenes de los cuales 16 se descartaron por no ser relevantes en la investigación. Finalmente se incluyeron 28 artículos, de los que 6 se usan para aspectos teóricos-conceptuales, 15 para resultados y 7 para complementar la discusión del tema de investigación.

**DESARROLLO**

Las características de los 15 artículos para resultados se dividen en 7 estudios experimentales en individuos, 2 estudios en modelos murinos y 6 artículos de revisión sistemática. (Tabla 1)

**Tabla 1. Descripción y resultados de los estudios incluidos en la revisión**

Nº	AUTOR Y AÑO	REVISTA	DISEÑO	INSTRUMENTOS	RESULTADO
1	Islam MA, y col (1) 2020	<i>Frontiers in Immunology</i>	Revisión sistemática	Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en <i>PubMed</i> , <i>Scopus</i> y <i>Google Scholar</i> para artículos escritos en idioma inglés.	Se observó que una dieta con alto contenido de fibra, vitaminas, minerales, ácidos grasos poliinsaturados y polifenoles contiene macronutrientes y micronutrientes potenciales para regular la actividad inflamatoria del LES.
2	Jiao H y col (7) 2022	<i>International Journal of Environmental Research and Public Health</i>	Revisión sistemática	Se realizó una búsqueda de tipo sistemático en <i>Embase</i> , <i>Medline</i> y la Biblioteca Cochrane para identificar intervenciones nutricionales en pacientes con LES de los últimos 15 años	Se pueden utilizar diferentes pautas dietéticas para analizar síntomas específicos del LES o efectos secundarios terapéuticos.
3	Pocovi-Gerardino y col (8) 2019	<i>Biological Research For Nursing</i>	Estudio transversal	Los valores de hsCRP de alta sensibilidad se determinaron mediante un ensayo de inmunoturbidimetría. La ingesta de nutrientes antioxidantes se evaluó en la puntuación de calidad de antioxidantes dietéticos (DAQ).	Los pacientes con LES tenían dietas de baja calidad y no se determinaron correlaciones significativas entre la ingesta dietética de macro o micronutrientes o la ingesta de nutrientes antioxidantes (DAQ) y los niveles séricos de PCR.
4	Pocovi-Gerardino G y col (9) 2021	<i>Rheumatology</i>	Estudio transversal	La adherencia a la Dieta Med se evaluó en un cuestionario de 14 ítems sobre hábitos de consumo y frecuencia.	Una mayor adherencia a la Dieta Med ejerce un efecto favorable sobre la actividad inflamatoria y el riesgo cardiovascular en pacientes con LES.

5	Pocovi-Gerardino G y col (10) 2020	<i>Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics</i>	Estudio transversal	Índice inflamatorio dietético	La alta puntuación del índice inflamatorio dietético se asoció con los niveles de colesterol total ( $\beta = 0,26$ ; IC del 95 %: 1,66 a 14,28; P = 0,014)
6	Charoenwoodhipong P y col (11) 2020	<i>Arthritis Care and Research</i>	Estudio poblacional	Cuestionario de actividad del lupus sistémico (SLAQ)	Mayor ingesta de ácidos grasos $\omega$ -3 y proporciones más bajas de $\omega$ -6: $\omega$ -3 se asociaban favorablemente con la actividad lúpica
7	Gorczyca D, et al. (12) 2022	<i>Scandinavian journal of rheumatology</i>	Estudio poblacional	Se evaluó la composición de PUFA n-6 y n-3 mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas	EPA y DHA se correlacionaron inversamente con la concentración de anticuerpos anti-ADNbc
8	Sonic y col (13) 2019	<i>Autoimmunity</i>	Modelo animal	Ensayos de suplementación con se <i>in vitro</i> y b6	Inhibe la activación, diferenciación y maduración de células b y macrófagos, reducción de autoanticuerpos contra ADNds
9	Romero-Robles MA y col (14) 2022	<i>BMC Nutrition</i>	Revisión sistemática	La búsqueda de literatura se realizó en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, Embase y Ovid-MEDLINE desde el inicio hasta mayo de 2022.	Todos los estudios analizaron la asociación entre la adherencia a la medicina y la CVRS con regresión lineal. Cinco estudios encontraron una asociación positiva significativa entre la adherencia a la DM y la CVRS, con valores de $\beta$ que oscilaron entre 0,13 y 0,26.
10	Yu Q y col (15) 2019	<i>Arthritis Research and Therapy</i>	Estudio de cohorte	Las actividades autofágicas de los tejidos renales de pacientes con NL se evaluaron bajo microscopio electrónico de transmisión (TEM).	La vitamina D se desempeña como protector en la lesión de los podocitos inducida por autoanticuerpos de pacientes con NL

11	Meza-Meza MR y col (16) 2019	<i>Nutrients</i>	Estudio transversal	Índice Mexicano de Actividad de la Enfermedad del Lupus Eritematoso Sistémico (Mex-SLEDAI)	En pacientes con LES el exceso de peso se asoció con una mayor actividad clínica y con la presencia de deficiencias en algunos nutrientes esenciales ingeridos.
12	Zhao J y col (17) 2019	<i>International Immunopharmacology</i>	Modelo animal	Los niveles séricos de anti-ADNbc se midieron mediante un ELISA.	La curcumina disminuye los niveles séricos de anticuerpos anti-ADNbc e inhibir la expresión del inflammasoma NLRP3, que se cree que es un actor clave en el desarrollo de nefritis lúpica
13	Flynn MM, Tierney A, Itsiopoulos C. (18) 2023	<i>Nutrients</i>	Revisión narrativa	Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura relevante en <i>PubMed</i> , <i>Cochrane Library</i> y <i>Embase</i> desde los años 2000 hasta diciembre de 2022.	La administración de aceite de oliva virgen (AOV) contrarrestó las vías inflamatorias en las células del monocito, redujo la presión arterial y el c-LDL, y aumentó el c-HDL protector,
14	Casas R, Sacanella E, Estruch R. (19) 2014	<i>Endocrine, metabolic &amp; immune disorders drug targets</i>	Revisión narrativa	La búsqueda de literatura se realizó en las bases de datos <i>PubMed</i> , <i>Scopus</i> , <i>Web of Science</i> y <i>MEDLINE</i>	Los resultados de estudios sugieren que la Dieta Med puede tener un doble efecto en la prevención de las ECV, mejora los factores de riesgo cardiovascular clásicos y tiene un intenso efecto antiinflamatorio.
15	Mattavelli E y col (20) 2022	<i>Nutrients</i>	Revisión narrativa	Se realizaron búsquedas en la base de datos <i>PubMed</i> y <i>Excerpta Medica (Embase)</i> desde su inicio hasta abril de 2022.	Se ha demostrado que la adherencia a la dieta mediterránea promueve la salud y reduce la prevalencia de enfermedades crónicas.

**Fuente:** Elaboración propia.

Los tamaños de muestra de los 7 estudios en individuos oscilaron entre 25 y 456 pacientes; y la duración de la intervención varió de tres semanas a un año. Mientras que los artículos de revisión sistemática se limitaron a usar artículos desde el año 2000. Dos estudios <sup>(14,15)</sup> se centraron en los efectos de los suplementos de vitamina D entre pacientes con LES; tres estudios <sup>(10-12)</sup> realizaron pruebas de suplementación ácidos grasos, EPA y DHA, uno de estos estudios <sup>(10)</sup> analizó el efecto del colesterol producto de la dieta. Solo un estudio <sup>(8)</sup> se basó en las dietas de baja calidad y dietas con exceso de carbohidratos en comparación con los efectos antioxidantes de la dieta mediterránea. El mismo autor, en otro artículo <sup>(9)</sup>, estudio la importancia de la adherencia de la dieta en pacientes con LES. La mayoría de los estudios (75 %) no tenían restricciones en cuanto a la edad o el sexo de los participantes incluidos, excepto dos estudios que excluyeron a los participantes masculinos. <sup>(10,16)</sup>

Los dos estudios <sup>(13,17)</sup> elaborados en animales utilizaron ratones *NZB/W-F1* propensos al lupus. Uno de los estudios <sup>(13)</sup> evaluó el papel de los aceites de pescado omega-3 en estos animales demostrando su efecto en las vías inflamatorias en las células del monocito; mientras que otro artículo <sup>(17)</sup> expuso el efecto inmunomodulador de la curcumina al reducir los niveles séricos de anticuerpos *anti-ADNbc* e inhibir la expresión del inflamasa *NLRP3*.

## Dieta Mediterránea

Hay varias maneras de definir el patrón dietético de la dieta mediterránea, incluidas descripciones generales, pirámides dietéticas o por contenido de alimentos y nutrientes, entre otros. La mayoría de los estudios presentados en este artículo utilizaron el patrón de dieta mediterránea propuesto por la Fundación Dieta Mediterránea (FDM). En la siguiente tabla aparecen las recomendaciones realizadas por la FDM para el seguimiento de una dieta mediterránea tradicional:

**Tabla 2. Principales alimentos que conforman la Dieta Mediterránea Tradicional**

Alimentos	Nutriente	Cantidad recomendada
Aceite de oliva	Omega 3	Cada comida (10 ml)
Verduras	Polifenoles, fibra	≥2 raciones en cada comida (150-200 g)
Frutas	Polifenoles, fibra, Vitamina A, B, C	1-2 porciones en cada comida (120-200 g)
Panes y cereales	Fibra, calcio, zinc, selenio, hierro, vitamina B, C, E	1-2 porciones en cada comida (40-60 g pan)
Legumbres	Polifenoles, fibra, hierro	≥2 servicios semanales (60-80 g)
Nueces	Omega 3,6, Vitamina B, E	1-2 porciones diarias (30 g)
Pescados/Mariscos	Omega 3, selenio Vitamina A, D, E	≥2 servicios semanales (125-150 g)
Huevos	Omega 6, selenio, Vitamina B, D, proteína	3-4 unidades semanales
Aves de corral	Vitamina B	2 servicios semanales (125-150 g)
Productos lácteos	Omega 6, vitamina E, Zinc	2 porciones diarias (245 ml)
Carne roja	Omega 6, vitamina B, Zinc, hierro, proteína	<2 porciones/semana (500 g)

Dulces	Hidratos de carbono	<2 porciones/semana (100-150 g)
Vino tinto	Vitamina A, C, E, hierro	Con moderación y respeto a las creencias sociales (150 ml)

**Fuente:** Datos obtenidos de la Fundación Dieta Mediterránea, 2022 <sup>(21)</sup>; y de la revista *Frontiers in Immunology*, 2020. <sup>(1)</sup>

Estas recomendaciones dieron como resultado que una dieta mediterránea debe estar conformada por aproximadamente 2200 calorías (9300 kJ) por día, con un 37 % de grasa total, un 18 % de monoinsaturadas, un 9 % de grasas saturadas y 33 g de fibra por día.<sup>(21)</sup>

### Efectos inmunomoduladores de la dieta mediterránea en pacientes con LES

Los estudios de investigación han demostrado que los patrones dietéticos de alta calidad, como la dieta mediterránea, pueden reducir la incidencia de enfermedades crónicas e inflamatorias, además contribuyen a un mejor pronóstico. Algunos estudios recientes han informado un impacto positivo en las enfermedades autoinmunes. Dichas investigaciones han demostrado que los factores dietéticos pueden modular la inflamación y pueden desempeñar un papel en los procesos aterogénicos en el LES. En este contexto, la adherencia a una dieta mediterránea se asoció con mejores perfiles de biomarcadores inflamatorios y una menor disfunción de las células endoteliales. <sup>(9)</sup>

El término inmunomodulación se refiere a cualquier enfoque terapéutico destinado a alterar la respuesta inmune. <sup>(1)</sup> La dieta mediterránea toma relevancia porque los nutrientes tienen propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y antioxidantes que pueden determinar la evolución de diversas enfermedades. El estado nutricional de los pacientes emerge como un factor ambiental modificable que desempeña un papel en la fisiopatología del LES que podrá modular la respuesta al tratamiento y mejorar los resultados clínicos asociados con la enfermedad.

Según Casas R y col <sup>19)</sup> los patrones dietéticos occidentales son alimentos con alto contenido de almidones, sodio, azúcar y ácidos grasos saturados con poca participación de fibra dietética, antioxidantes, ácidos grasos mono y poliinsaturados omega-3; pueden activar el sistema inmunitario innato, por la producción excesiva de citoquinas proinflamatorias asociadas con una reducción de antiinflamatorias. A este tipo de alimentación coincide con el aumento del estado de inflamación del organismo y un empeoramiento en su estado general.

Los macrófagos, linfocitos T y otras células del sistema inmunitario liberan una amplia gama de quimiocinas y citocinas que pueden ejercer efectos tanto proinflamatorios como antiinflamatorios, están directamente influenciados la dieta y sus factores nutricionales. Por lo tanto, la alimentación debe fomentar la incorporación de polifenoles, ácidos grasos Omega-3 y niveles apropiados de vitamina D reducirá la autoinmunidad al modular la actividad linfocítica, para disminuir la producción de autoanticuerpos y modulará la generación de citoquinas mientras el consumo de dietas ricas en fibras vegetales, prebióticos y fitonutrientes promueven la eubiosis. <sup>(19,22)</sup>

Pocovi Gerardino G y col <sup>(22)</sup> afirma que una alimentación deficiente en fibra estimula el crecimiento de bacterias perjudiciales en el intestino. Los altos niveles de AGCC (ácidos grasos de cadena corta) aumentan las células T reguladoras, lo que a su vez disminuyen las citoquinas proinflamatorias. Los ácidos grasos omega 3 tienen un efecto antiinflamatorio al reducir los niveles de proteína C reactiva y otros mediadores inflamatorios. Esta propiedad antiinflamatoria protege a los pacientes al disminuir los niveles de anticuerpos e interleucinas, y también limita la secreción de *TNF-α* e *IL-2*, lo cual contribuye a la protección contra los radicales libres. Los polifenoles presentan actividades antiinflamatorias y antioxidantes, esto permite proteger al organismo disminuyendo las citocinas proinflamatorias y la producción de anticuerpo. <sup>(8,20)</sup>

La vitamina D tiene efectos que suprimen la proliferación de las células B, lo que resulta en una disminución de su número. Esto a su vez inhibe la síntesis de inmunoglobulina y afecta la maduración y activación de las células dendríticas. Además, la vitamina D reduce la producción de *IFN-α*, lo que ayuda a prevenir la respuesta inmunitaria *Th1* y mejora la respuesta inmunitaria *Th2*. Este efecto se acompaña de un aumento en el número de células T reguladoras y una disminución de las células *Th1* y *Th17*. <sup>(22)</sup>

Actualmente, aún no se conoce con exactitud los nutrientes de la dieta mediterránea son responsables del efecto antiinflamatorio, pero la acumulación de datos sugieren múltiples nutrientes tienen funciones sinérgicas e interactivas en la reducción de la inflamación. Aunque, el efecto de distintos componentes dietéticos puede ser demasiado pequeño para ser detectado, su impacto aditivo puede ser lo suficientemente grande como para discernirlo. <sup>(5,14)</sup>

Estos hallazgos concuerdan con la hipótesis de que no todos los componentes de la dieta médica probablemente proporcionen el mismo nivel de protección; parece que el aceite de oliva, las frutas, las verduras (fibra dietética) y el pescado son los factores más protectores en la dieta mediterránea. <sup>(9)</sup>

## Macronutrientes

### Lípidos

En pacientes con LES, el papel de las células T, específicamente las células *T CD4* son importantes en el desarrollo de la inmunidad, por la producción de autoanticuerpos anormales de las células B. Es así, que los lípidos juegan un papel importante en la modulación de antígenos y la producción de citoquinas. En el metabolismo de los lípidos las células *T CD4* activadas pueden diferenciarse en un subconjunto de células T con distintas funciones inmunológicas. Por tanto, la biosíntesis de los lípidos, a su vez el colesterol y los ácidos grasos son fundamentales para la proliferación y diferenciación de las células T, especialmente el subconjunto de células *Th17*. <sup>(23)</sup>

Las células *Th17* se caracterizan por expresar la citoquina *IL-17A* quien se encarga de participar en el desarrollo de la autoinmunidad, inflamación y la inmunidad tumoral. Sun W y col <sup>(23)</sup> mencionan la *Acetil-CoA* como un metabolito importante en la síntesis de la degradación y remodelación de varios lípidos.

## Ácidos Grasos Poliinsaturados, PUFA (n-3 y n-6)

La suplementación con aceite de pescado se ha asociado con la supresión de la actividad de los macrófagos y la reducción de la expresión de citocinas proinflamatorias y los metabolitos de la ciclooxigenasa, que contribuyen a la reducción de la actividad clínica de la enfermedad y la proteinuria y preservan la filtración glomerular adecuada en estudios con animales y humanos. <sup>(24)</sup>

Islam MA y col <sup>(1)</sup> consideran a los PUFA como mediadores de lípidos que favorecen la resolución y se han asociado con una mejora en la estabilidad de la placa y una reducción de la aterosclerosis. Todos los estudios clínicos menos uno informo efectos beneficiosos, incluida la mejora en la función endotelial, la actividad de la enfermedad o los marcadores inflamatorios después de la implementación de N-3 PUFA en pacientes con LES. <sup>(25)</sup>

Aunque, en la práctica clínica, hay varias razones donde no los resultados no significativos. Un metaanálisis realizado por Duarte-García A y col <sup>(26)</sup> sugieren que los pacientes con una actividad mayor de la enfermedad de LES al inicio del estudio tienden a tener cambios más pronunciados después de los tratamientos con omega-3. Este estudio considera que los pacientes con enfermedades autoinmunes pueden beneficiarse más de la suplementación con omega-3 si antes consumían poco pescado.

Otra revisión como la de Medeiros MCS y col <sup>(27)</sup> también sugirió que las cantidades relativas de ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA) pueden ser críticas pues DHA y EPA no trabajan en colaboración para mejorar todos los aspectos de las funciones vasculares.

## Fibra dietética

La Fibra dietética engloba varios carbohidratos complejos, pero son carbohidratos que no pueden digerir las enzimas digestivas del cuerpo. Pesqueda-Cendejas K y col <sup>(24)</sup> revelan que un consumo reducido de fibra dietética puede aumentar el riesgo de padecer trastornos graves del sistema gastrointestinal, cardiovascular y autoinmunitario.

Las investigaciones realizadas por Islam MA y col <sup>(1)</sup>, Constantin M y col <sup>(28)</sup> confirman que la disminución de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), productos finales de la fermentación de la fibra, por una menor ingesta de fibra dietética, puede causar inflamación y desequilibrio en el sistema inmunológico innato y adaptativo. Además, aconsejan en sus investigaciones a los pacientes con LES mantener una ingesta adecuada de fibra dietética debido a los efectos favorables que esta tiene en la reducción de la actividad de la enfermedad, al disminuir los niveles de autoanticuerpos y citocinas inflamatorias en el suero.

Los estudios de intervención han demostrado que la ingesta de fibra en la dieta se ha asociado inmersamente en los niveles séricos de PCR, puesto que un elevado consumo de fibra (↑30g/día) reducen significativamente los niveles séricos de PCR en pacientes con LES. Un estudio experimental demostró las diferencias entre la ingesta de fibra total en los grupos de intervención y control. Parece que la falta de ingesta adecuada de nutrientes antiinflamatorios en pacientes con lupus podría explicar la falta de correlación significativa entre estos factores dietéticos y los niveles de PCR en el LES. A pesar de las diferencias se menciona que hacen falta mayores estudios sobre una adecuada ingesta de fibra en pacientes con LES determinando si estos podrían

modular la respuesta inflamatoria. (8, 11,12)

En términos generales, Constantin M y col (28) sugieren que el consumo diario de fibra sea alrededor de 38g en hombres, mientras que las mujeres deben apuntar alrededor de 25g. Es así, tener en cuenta una ingesta adecuada de agua y evitar un consumo excesivo de fibra, pues esto puede resultar en una menor absorción de nutrientes.

## Micronutrientes

### Minerales

Los minerales como el calcio, selenio y hierro suelen atenuar la actividad del LES con mecanismos inmunomoduladores. Sin embargo, es mejor restringir el consumo de ciertos minerales como el zinc y el sodio. Una disminución de zinc puede mejorar los síntomas en pacientes con LES y también reducir los niveles de anticuerpos. (1,28)

Constantin M y col (28) indica que la ingesta de sodio no tiene ningún efecto beneficioso y puede exacerbar la disfunción renal en los pacientes con LES, por lo cual se recomienda que la ingesta de sodio debe ser inferior a 3 g/día. Por otra parte, el selenio tiene efectos antioxidantes y antiinflamatorios y se recomienda agregarlo en la dieta de estos pacientes.

Los niveles de calcio se pueden aumentar con la ingesta de lácteos y con suplementos orales para así prevenir la pérdida de masa ósea. Pesqueda-Cendejas K afirman que el hierro sólo debe utilizarse en pacientes anémicos, pues el exceso de hierro puede agravar la insuficiencia renal en pacientes con LES y una deficiencia exacerba la sintomatología clínica. (13, 24,28)

### Vitaminas

La vitamina A (ácido retinoico), miembro de las vitaminas liposolubles, es un factor esencial que participa en el mantenimiento del sistema inmunitario, la integridad y el funcionamiento adecuado, además de actuar sobre los receptores de ácido retinoico nuclear que regulan la transcripción de varios genes. (1,24)

Según Islam MA y col (1) la administración oral de 5-10 mg/kg de acitretina redujo el espesor dérmico mediante la inducción de la apoptosis en células infiltrantes dérmicas y regulando la producción de citoquinas. Observaron que después del tratamiento con retinoides, los niveles de anticuerpos *anti-dsDNA* y proteinuria mejoraron sin efectos secundarios en pacientes con nefritis lúpica. La ingesta diaria de 100 000 U de vitamina A produjo una mayor citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, células asesinas naturales y actividades de *IL-2* en pacientes con LES.

Por otra parte, en pacientes con LES, el consumo de vitamina C se ha asociado inversamente con la actividad clínica de la enfermedad, ya que la vitamina C reduce el estrés oxidativo y suprime la producción de autoanticuerpos. (15,24)

Pesqueda-Cendejas K y col (24) observaron que las propiedades antioxidantes de la vitamina C modulaban las funciones inmunitarias, regulaban la liberación de mediadores inflamatorios, disminuían el estrés oxidativo y suprimían la producción de autoanticuerpos en los sujetos con

LES. Se sugiere que la vitamina E puede disminuir la producción de autoanticuerpos a través de un mecanismo independiente de su actividad antioxidante.

Además, la vitamina D se ha implicado en funciones biológicas pleiotrópicas como la homeostasis de minerales (fosfatos de calcio) y la inmunomodulación. Su deficiencia se ha asociado con enfermedades infecciosas y autoinmunes.<sup>(24)</sup>

El efecto inmunomodulador de la vitamina D se basa en el mecanismo de su metabolito activo calcitriol disminuyendo los niveles de mediadores proinflamatorios, como *IL-12* y *TNF-alfa*, aumenta la producción de *IL-10* y polariza las células T reguladoras (Treg). Pesqueda-Cendejas K y col<sup>(24)</sup> afirma que la suplementación con vitamina D en pacientes con LES (2000, 4000 o 5000 UI semanales durante 6 meses) provocó un aumento en la expresión de *Foxp3* y una disminución en las células *Th17*, mejorando así la función endotelial. Meza-Meza MR, et al. ha descrito una correlación negativa entre los niveles séricos de vitamina D y la actividad clínica de la enfermedad en pacientes con LES.<sup>(16)</sup>

La principal fuente de vitamina D se obtiene a través de la exposición a la luz ultravioleta. Por lo que, la deficiencia de vitamina D es más frecuente en pacientes con LES, en parte porque se recomienda a los pacientes evitar la luz solar para prevenir brotes cutáneos. Jiao H y col<sup>(7)</sup> afirman que los suplementos de vitamina D se consideran beneficiosos entre los pacientes, y se prefiere la vitamina D 3 a la vitamina D 2 porque es más eficaz para mejorar los niveles séricos de vitamina D y tiene una vida útil más larga. Las recomendaciones internacionales generales sugieren la ingesta complementaria de vitamina D de 20–25 µg/día, o 1250 µg/mes, al ser segura para la mayoría de las personas.

### Nutracéuticos

En su investigación Zhao J y col<sup>(17)</sup> observaron que la curcumina ejerció un efecto protector contra la nefritis lúpica al reducir los niveles séricos de anticuerpos anti-dsDNA e inhibir la expresión del inflammasoma *NLRP3*. La ingesta de curcumina en el estudio de Jiao H y col<sup>(7)</sup> pareció afectar la capacidad de la suplementación con vitamina D, por lo tanto, la aplicación conjunta de estos dos suplementos puede no ser la estrategia más recomendable.

Sin embargo, Pocovi-Gerardino y col<sup>(8)</sup> no documentaron una correlación significativa entre la ingesta dietética de macronutrientes, micronutrientes o antioxidantes y los niveles séricos de PCR en pacientes con LES.

### Conclusiones

La investigación plantea una relación compleja entre la dieta y la inflamación en el lupus eritematoso sistémico (LES). Aunque se identifican ciertos nutrientes de la dieta mediterránea que pueden tener efectos antiinflamatorios, como el aceite de oliva, las frutas, las verduras y el pescado; la interacción sinérgica de múltiples nutrientes parece ser clave en la reducción de la inflamación. Los lípidos, especialmente los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (PUFA), parecen desempeñar un papel importante en la modulación de la respuesta inmunológica y la reducción de la inflamación en pacientes con LES. Sin embargo, hay matices en su efectividad, como la necesidad de considerar las proporciones de ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA) para obtener beneficios óptimos.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribución de los autores

Todos los autores participaron en la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión, edición y aprobación del manuscrito final.

### Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

### Referencias Bibliográficas

1. Islam MA, Khandker SS, Kotyla PJ, Hassan R. Immunomodulatory Effects of Diet and Nutrients in Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Systematic Review. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Jul 22 [cited 2023 Jul 4]; 11(1):1477. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01477/full>
2. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2023 Jul 14]; 82(3):351–6. Available from: <https://ard.bmj.com/content/82/3/351>
3. INEC. Microsoft Power BI. Visualización de camas y egresos hospitalarios. 2021 [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiNmQzYTliYjktNTEwYjRlLWZjZjliMDFjNThiZWVmIiwidCI6ImYxNThhMmU4LWNhZWMtNDQwNi1iMGFiLWY1ZTI1OWJkYTEwMiJ9>
4. Kim JH, Kim DH, Jo S, Cho MJ, Cho YR, Lee YJ, et al. Immunomodulatory functional foods and their molecular mechanisms. *Exp Mol Med* [Internet]. 2022 Jan 25 [cited 2023 Jun 4]; 54(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s12276-022-00724-0>
5. Aziz T, Hussain N, Hameed Z, Lin L. Elucidating the role of diet in maintaining gut health to reduce the risk of obesity, cardiovascular and other age-related inflammatory diseases: recent challenges and future recommendations. *Gut Microbes* [Internet]. 2024 Jan 4 [cited 2024 Jan 11]; 16(1):2297864. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19490976.2023.2297864>
6. Martimianaki G, Peppas E, Valanou E, Papatista EM, Klinaki E, Trichopoulou A. Today's Mediterranean Diet in Greece: Findings from the National Health and Nutrition Survey—HYDRIA (2013–2014). *Nutrients* [Internet]. 2022 Mar 11 [cited 2023 Jul 24]; 14(6):1193. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/6/1193>
7. Jiao H, Acar G, Robinson GA, Ciurtin C, Jury EC, Kalea AZ. Diet and Systemic Lupus Erythematosus (SLE): From Supplementation to Intervention. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Jun 4]; 19(19):11895. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/19/11895>

8. Pocovi-Gerardino G, Correa-Rodríguez M, Rubio JLC, Fernández RR, Ortego-Centeno N, Rueda-Medina B. Diet Quality and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Biol Res Nurs* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Aug 10]; 21(1):107–13. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1099800418803176>
9. Pocovi-Gerardino G, Correa-Rodríguez M, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R, Martín-Amada M, Cruz-Caparros MG, et al. Beneficial effect of Mediterranean diet on disease activity and cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus patients: a cross-sectional study. *Rheumatology* [Internet]. 2021 Jan 5 [cited 2023 Sep 4]; 60(1):160–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa210>
10. Pocovi-Gerardino G, Correa-Rodríguez M, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R, Martín-Amada M, Cruz-Caparros MG, et al. Dietary Inflammatory Index Score and Cardiovascular Disease Risk Markers in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *J Acad Nutr Diet* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Sep 21]; 120(2):280–7. Available from: <http://www.jandonline.org/article/S2212267218320823/fulltext>
11. Charoenwoodhipong P, Harlow SD, Marder W, Hassett AL, McCune WJ, Gordon C, et al. Dietary Omega Polyunsaturated Fatty Acid Intake and Patient-Reported Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus: The Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance Program. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Oct 6]; 72(7):874–81. Available from: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23925>
12. Gorczyca D, Szponar B, Paściak M, Czajkowska A, Szmyrka M. Serum levels of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in patients with systemic lupus erythematosus and their association with disease activity: a pilot study. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2022 May 4 [cited 2023 Jul 20]; 51(3):230–6. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03009742.2021.1923183>
13. Soni C, Sinha I, Fasnacht MJ, Olsen NJ, Rahman ZSM, Sinha R. Selenium supplementation suppresses immunological and serological features of lupus in B6.Sle1b mice. *Autoimmunity* [Internet]. 2019 Feb 17 [cited 2023 Dec 15]; 52(2):57–68. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08916934.2019.1603297>
14. Romero-Robles MA, Ccami-Bernal F, Ortiz-Benique ZN, Pinto-Ruiz DF, Benites-Zapata VA, Casas Patiño D. Adherence to Mediterranean diet associated with health-related quality of life in children and adolescents: a systematic review. *BMC Nutr* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jan 05]; 8(1):1–17. Available from: <https://bmcnutr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40795-022-00549-0>
15. Yu Q, Qiao Y, Liu D, Liu F, Gao C, Duan J, et al. Vitamin D protects podocytes from autoantibodies induced injury in lupus nephritis by reducing aberrant autophagy. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2019 Jan 11 [cited 2023 Nov 5]; 21(1):1–12. Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-018-1803-9>

- 16.** Meza-Meza MR, Vizmanos-Lamotte B, Muñoz-Valle JF, Parra-Rojas I, Garaulet M, Campos-López B, et al. Relationship of Excess Weight with Clinical Activity and Dietary Intake Deficiencies in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Nutrients* [Internet]. 2019 Nov 6 [cited 2023 Aug 18]; 11(11):2683. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/11/2683>
- 17.** Zhao J, Wang J, Zhou M, Li M, Li M, Tan H. Curcumin attenuates murine lupus via inhibiting NLRP3 inflammasome. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Dec 2]; 69:213–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567576918313286?via%3Dihub>
- 18.** Flynn MM, Tierney A, Itsiopoulos C. Is Extra Virgin Olive Oil the Critical Ingredient Driving the Health Benefits of a Mediterranean Diet? A Narrative Review. *Nutrients* [Internet]. 2023 Jun 27 [cited 2023 Nov 23]; 15(13):2916. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/13/2916>
- 19.** Casas R, Sacanella E, Estruch R. The Immune Protective Effect of the Mediterranean Diet against Chronic Low-grade Inflammatory Diseases. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets* [Internet]. 2014 Sep 27 [cited 2023 Jul 5]; 14(4):245–54. Available from: <https://www.eurekaselect.com/article/62455>
- 20.** Mattavelli E, Olmastroni E, Bonofiglio D, Catapano AL, Baragetti A, Magni P. Adherence to the Mediterranean Diet: Impact of Geographical Location of the Observations. *Nutrients* [Internet]. 2022 May 13 [cited 2023 Jul 27]; 14(10):2040. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/10/2040>
- 21.** Finicelli M, Di Salle A, Galderisi U, Peluso G. The Mediterranean Diet: An Update of the Clinical Trials. *Nutrients* [Internet]. 2022 Jul 19 [cited 2023 Sep 28]; 14(14):2956. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/14/2956>
- 22.** Pocovi Gerardino G, Aguilar García J, Ávila Bernabeu A, del Mar Ayala Gutiérrez M, Celia Barnosi Marín A, Luis Callejas Rubio J, et al. Cuadernos de Autoinmunidad: Dieta y Autoinmunidad. *Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA)* [Internet]. 2017 Oct [cited 2023 Jun 10]; 3(10):4–11. Available from: <https://www.sademi.com/assets/uploads/2016/01/Cuadernos-Autoinmunidad-A%C3%B1o-10-n%C2%BA-3.pdf>
- 23.** Sun W, Li P, Cai J, Ma J, Zhang X, Song Y, et al. Lipid Metabolism: Immune Regulation and Therapeutic Prospectives in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Mar 18 [cited 2023 Dec 17]; 13(1):860586. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.860586/full>
- 24.** Pesqueda-Cendejas K, Rivera-Escoto M, Meza-Meza MR, Campos-López B, Parra-Rojas I, Montoya-Buelna M, et al. Nutritional Approaches to Modulate Cardiovascular Disease Risk in Systemic Lupus Erythematosus: A Literature Review. *Nutrients* [Internet]. 2023 Feb 19 [cited 2023 Dec 5]; 15(4):1036. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/4/1036>

- 25.**Chen J, Liao S, Pang W, Guo F, Yang L, Liu HF, et al. Life factors acting on systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Sep 15 [cited 2023 Aug 28]; 13(1):986239. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.986239/full>
- 26.**Duarte-García A, Myasoedova E, Karmacharya P, Hocoğlu M, Murad MH, Warrington KJ, et al. Effect of omega-3 fatty acids on systemic lupus erythematosus disease activity: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Aug 11]; 19(12):102688. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997220302652>
- 27.**de Medeiros MCS, Medeiros JCA, de Medeiros HJ, Leitão JCG de C, Knackfuss MI. Dietary intervention and health in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review of the evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2019 Sep 8 [cited 2023 Oct 18]; 59(16):2666–73. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2018.1463966>
- 28.**Constantin M, Nita IE, Olteanu R, Constantin T, Bucur S, Matei C, et al. Significance and impact of dietary factors on systemic lupus erythematosus pathogenesis (Review). *Exp Ther Med* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Oct 22]; 17(2):1085–90. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2018.6986>