

[r e v i s i ó n]

Nutrientes e inmunidad

Hegoi Segurola Gurrutxaga, Guillermo Cárdenas Lagranja y Rosa Burgos Peláez

Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. España

>>RESUMEN

Palabras clave

nutriente,
sistema inmune,
imunonutriente

La relación entre nutrición e inmunidad es un campo muy atractivo y complejo. La nutrición es un componente determinante en el desarrollo y mantenimiento de la respuesta inmune. Los datos epidemiológicos existentes relacionan la presencia de déficits nutricionales con desequilibrios inmunitarios e incremento del riesgo de infecciones.

En la actualidad se puede debatir si la composición de la dieta podría condicionar la respuesta metabólica e inflamatoria del organismo, incidiendo en la evolución clínica del paciente. ¿Nutrir consiste solo en proporcionar calorías, proteínas, lípidos y otros nutrientes al organismo para mantener un adecuado funcionamiento? Del concepto de nutriente como componente presente en los alimentos, asimilado por nuestro organismo y utilizado para obtener energía, para reparar tejidos o para regular diferentes procesos metabólicos hemos pasado al de inmunonutriente, que además de proporcionar los beneficios anteriores expuestos, es capaz de influir en el sistema inmunitario.

En los últimos años la literatura acumula evidencias de cómo los aminoácidos influyen sobre el sistema inmunitario. También disponemos de datos sobre cómo el componente nitrogenado no proteico, los nucleótidos de la dieta, modulan el sistema tanto a nivel intestinal como sistémico. Respecto a los lípidos, conocemos cada vez mejor cómo los ácidos grasos, sobre todo los poliinsaturados, influyen sobre el sistema inmune y los procesos inflamatorios.

En la última década se ha investigado para conocer a fondo el papel de ciertos micronutrientes sobre el sistema inmune, como el hierro, el cobre, el zinc y las vitaminas liposolubles (sobre todo la A, D y E); pero también se han obtenido nuevos datos que abogan por la importancia de otros micronutrientes como el selenio, la glutamina, los aminoácidos ramificados y algunas vitaminas, como la vitamina D.

La proliferación de los linfocitos se produce gracias a la activación de los receptores del ácido retinoico y, por ello, la vitamina A juega un papel fundamental en el desarrollo y en la diferenciación de los linfocitos Th1 y Th2. Se han revisado los beneficios de la suplementación con vitamina A en la reducción de la morbilidad y la mortalidad por sarampión agudo en lactantes y niños, y también los efectos positivos de su suplementación en las enfermedades diarreicas en los niños en edad preescolar en los países en desarrollo, en las infecciones respiratorias agudas, en la malaria, en la tuberculosis y en las infecciones de las mujeres embarazadas.

Correspondencia

Hegoi Segurola Gurrutxaga. Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Paseo Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
E-mail: hsegurola@vhebron.net

El objetivo de esta revisión es resumir la evidencia actual del papel de los nutrientes en el complejo sistema inmune.

Nutr Clin Med 2016; X (1): 1-19
DOI: 10.7400/NCM.2016.10.1.5034

Key words

nutrients,
immunity system,
vitamins and minerals
metabolisme

>>ABSTRACT

The relationship between nutrition and immunity is a very interesting and complex field. Nutrition is a key component in the development and maintenance of the immune response. Existing epidemiological data relates the presence of nutritional deficits with immune imbalances and an increased risk of infection.

Today, instead of only focusing on the effect of diet composition on body metabolic, we can also study the clinical evolution of the patient in the inflammatory response. We can ask ourselves: Does nourishment consist of only providing calories, proteins, lipids and other nutrients to the body for proper body maintenance?

Instead of interpreting the role of a nutrient solely a component in food, assimilated by the body and used for energy, tissue repair, and regulation of various metabolic processes we have suggested the additional role of immunonutrient which, in addition to providing the above benefits, is capable of influencing the immune system.

In recent years there has been evidence in the literature on how amino acids influence the immune system. We also have data on how the non-protein nitrogen component (nucleotide diet) modulates the systemic intestine.

Regarding lipids, knowlege is growing, especially concerning how polyunsaturated fatty acids influence the immune and inflammatory system.

In the last decade there have been investigations on the role of certain micronutrients on the immune system, such as iron, copper, zinc, and fat-soluble vitamins (especially A, D and E); but new data have also been obtained that advocate the importance of other micronutrients such as selenium, glutamine, branched amino acids and other vitamins.

Lymphocyte proliferation operates through activation of retinoic acid receptors, and therefore Vitamin A plays a key role in the development and differentiation of lymphocytes Th1 and Th2. We have reviewed the benefits of vitamin A supplementation in reducing morbidity and mortality from acute measles in infants and children, together with the positive effects of its supplementation in acute respiratory infections, malaria, tuberculosis and diarrheal disease in preschool children from development countries.

The objective of this review is to summarize the current evidence for the role of nutrients in the complex body immune system.

Nutr Clin Med 2016; X (1): 1-19
DOI: 10.7400/NCM.2016.10.1.5034

INTRODUCCIÓN

Los alimentos en su conjunto y los nutrientes que los componen ejercen un papel importante en el desarrollo y mantenimiento correcto del sistema inmune. En este artículo revisaremos los nutrientes que tienen mayor influencia en el funcionamiento y desarrollo del sistema inmune.

La relación entre nutrición e inmunidad es un campo muy atractivo y complejo. La nutrición es un componente importante y determinante de la respuesta inmune. Los datos epidemiológicos existentes relacionan la presencia de déficits nutricionales con desequilibrios inmunitarios e incremento del riesgo de infecciones. Los alimentos en general y particularmente los nutrientes ejercen un papel importante en el desarrollo y mantenimiento adecuado del sistema inmune. En ese sentido es lógico pensar que cualquier desequilibrio nutricional podrá afectar a la competencia del sistema inmune¹.

Los estados de desnutrición son procesos complejos en los que se presentan múltiples deficiencias de nutrientes. Dada la relación que existe entre nutrición e inmunidad, los estudios de inmunocompetencia proporcionan indicadores indirectos sensibles de estado nutricional, así que, diferentes pruebas inmunológicas se transforman en herramientas para el diagnóstico del estado nutricional y de seguimiento tras las intervenciones nutricionales. No obstante, existen otras herramientas validadas y usadas frecuentemente que no tienen relación alguna con el sistema inmune.

Un aspecto importante es la respuesta del sistema inmune intestinal, que se activa frente a agentes infecciosos y es capaz de diferenciar entre agentes peligrosos e inoctrinos. Pero en condiciones patológicas la respuesta del sistema inmune intestinal puede reaccionar frente a estructuras propias, dando lugar a enfermedades autoinmunes o bien frente a agentes externos alimentarios inoctrinos.

Cuando hablamos de desnutrición e inmunidad debemos recordar las reflexiones de Chandra acerca de los nutrientes y el sistema inmune² (Tabla I). La alteración en la respuesta inmune se da precozmente ante una reducción de la ingesta de micronutrientes.

TABLA I. REFLEXIONES DE CHANDRA ACERCA DE NUTRIENTES Y SISTEMA INMUNE

- El grado de inmunocompetencia se relaciona con:
 - 1) tipo de nutriente implicado
 - 2) interacciones que pueda presentar con otros nutrientes esenciales
 - 3) grado o gravedad del déficit
 - 4) la presencia de enfermedades concomitantes
 - 5) la edad del individuo.
- Las anomalías inmunitarias son predictivas de la evolución y en especial de la morbimortalidad.
- El aporte excesivo de algunos micronutrientes se asocia con pruebas inmunológicas alteradas.
- Las pruebas de inmunocompetencia son útiles tanto para valorar las necesidades biológicas como los valores de Seguridad en los aportes de micronutrientes.

Tomado de Chandra RK. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future².

La desnutrición ha sido asociada con un elevado riesgo de complicaciones en el post operatorio, en particular con el riesgo de infección nosocomial, fundamentalmente neumonías, fallo respiratorio y aumento de días de ventilación mecánica y días de ingreso en UCI³.

En la actualidad se puede debatir si la composición de la dieta podría condicionar la respuesta metabólica e inflamatoria del organismo, incidiendo en la evolución clínica del paciente. ¿Nutrir consiste sólo en proporcionar calorías, proteínas, lípidos y otros nutrientes al organismo para mantener un adecuado funcionamiento? Del concepto de nutriente como componente presente en los alimentos, asimilado por nuestro organismo y utilizado para obtener energía, para reparar tejidos, o para regular diferentes procesos metabólicos hemos pasado al de inmunonutriente, que además de proporcionar los beneficios anteriores expuestos, es capaz de influir en el sistema inmunitario^{2,4}.

Se han identificado hasta la fecha numerosos componentes de la dieta que poseen acción inmunoestimuladora. El objetivo de esta revisión es enumerar los inmunonutrientes más importantes, definir sus características y valorar su uso y eficacia en la práctica clínica diaria en base a la evidencia científica actual.

Ya en las primeras publicaciones en relación a nutrición y sistema inmune se concluía que la presencia de desnutrición calórico-proteica y/o el déficit de un determinado nutriente, podían inhibir el desarrollo del sistema inmune. Es evidente la relación entre desnutrición y sistema inmune, pero en la actualidad ha cobrado un especial interés la influencia de la nutrición sobre el sistema inmunitario del individuo sano.

El primer contacto entre los alimentos y el sistema inmune tiene lugar en el tracto gastrointestinal. Existen pocos datos acerca de cómo las proteínas y sus componentes (aminoácidos), los lípidos y sus componentes principales (ácidos grasos), los hidratos de carbono, los minerales y las vitaminas, influyen sobre el desarrollo y funcionamiento del sistema inmune intestinal y sistémico.

En los últimos años la literatura acumula evidencias de cómo los aminoácidos influyen sobre el sistema inmunitario. También disponemos de datos de cómo el componente nitrogenado no proteico, los nucleótidos de la dieta, modulan el sistema tanto a nivel intestinal como sistémico. Respecto a los lípidos, conocemos cada vez mejor cómo los ácidos grasos, sobretodo los poliinsaturados, influyen sobre el sistema inmune y en procesos inflamatorios. Además se han obtenido evidencias del efecto de los niveles de glucosa en sangre, en los casos de hipoglucemia e hiperglucemia, en los procesos inmunitarios.

En la última década se ha investigado para conocer a fondo el papel de ciertos micronutrientes sobre el sistema inmune, como el hierro, el cobre, el zinc, y las vitaminas A y E; pero también se han obtenido nuevos datos que abogan por la importancia de otros micronutrientes como el selenio y algunas vitaminas, como la vitamina D.

El estudio de los efectos de los nutrientes sobre el sistema inmune es un tema en constante debate, de hecho existen revisiones sobre este tema que cuestionan si el sistema inmune es un órgano diana para alimentos funcionales o si la inmunonutrición es un área a potenciar y desarrollar para solucionar o mejorar la respuesta inmune del individuo.

La genética, el sexo, la edad, la exposición a agentes patógenos, el estado hormonal, vacunaciones, ejercicio, estrés, consumo de tabaco,

alcohol, obesidad, etcétera. son factores que debemos tener en cuenta como fuente de variación en las respuestas inmunitarias. El estado nutricional y los hábitos dietéticos son una de las fuentes principales de variación, y durante estos años se ha estudiado y avanzado en entender los mecanismos por los que una dieta adecuada y un correcto estado nutricional pueden favorecer de forma positiva en el desarrollo de una inmunidad adecuada.

SISTEMA INMUNITARIO DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

El sistema inmunitario intestinal^{5,6,7}, conocido como tejido linfoide asociado al intestino (GALT) es un órgano linfoide secundario, que se encarga de procesar aquellos antígenos que interaccionan con la mucosa intestinal y de diseminar la respuesta inmunitaria.

Las mucosas del tracto intestinal humano abarcan una superficie de área de aproximadamente de 400 m², cubierta por una capa fina de células que conforman el epitelio de absorción intestinal que está expuesto a multitud de bacterias y antígenos alimentarios. Este epitelio intestinal está compuesto por una unión de células epiteliales que impiden la penetración de antígenos. También forman parte del epitelio intestinal las células de *Globet*, células de *Panet* y linfocitos.

Las placas de *Peyer* constituyen la parte más importante del tejido linfoide organizado del sistema inmune y el lugar inductor de inmunidad de las mucosas. Son permeables a la entrada de antígeno y son las responsables de la regulación de la respuesta inmune frente a antígenos alimentarios y bacterianos. Contienen todas las células necesarias para inducir y regular una respuesta inmune.

Las funciones principales del sistema inmune intestinal son:

- Exclusión inmune. Proceso no inflamatorio mantenido por factores específicos (IgAs, IgMs) y no específicos (moco, peristaltismo)
- Eliminación inmune. Los antígenos peligrosos son eliminados por Ac específicos y mecanismos de defensa innata (complemento, neutrófilos, macrófagos, mastocitos y otras).

- Regulación inmune o tolerancia oral. El tracto intestinal mantiene una homeóstasis entre proceso peligroso y no peligroso a nivel local y sistémico.

El organismo humano dispone de diferentes mecanismos de defensa contra agentes infecciosos. La primera barrera de defensa la forman las **barreras fisicoquímicas**, y la segunda, el **sistema linfoide**. La barrera física está formada por la piel y las mucosas íntegras; por otro lado la barrera química la constituyen ciertas enzimas (lisoenzimas), el pH ácido de las secreciones gástricas...etc. El sistema linfoide está integrado por una estructura muy compleja en la que se encuentra la médula ósea, el bazo, timo y los ganglios linfáticos. Parte del tejido linfoide se ubica en las principales puertas de entrada de la mucosa GI, respiratoria y urogenital, denominándose tejido linfoide asociado a las mucosas (mucose-associated lymphoid tissue, **MALT**). De entre ellos, el que adquiere mayor importancia a nivel nutricional es el tejido linfoide asociado al intestino (gut associated lymphoid tissue, **GALT**) que constituye más del 25% de la mucosa intestinal e interactúa con los mecanismos generales del sistema inmune.

En la mucosa del tracto GI, las placas de *Peyer* y los folículos linfáticos forman el tejido linfoide organizado, encargado del reconocimiento de los antígenos y de la activación clonal. El tejido linfoide difuso, integrado por linfocitos intraepiteliales tiene una actividad efectora encargándose de la producción de anticuerpos y de la acción citotóxica, a través de la producción de citoquinas.

La microbiota intestinal y los antígenos microbianos contribuyen al desarrollo del sistema inmunitario de la mucosa intestinal. El 70-80% de las células productoras de inmunoglobulinas se localizan en la mucosa intestinal, fundamentalmente de inmunoglobulina A (IgA). Los antígenos que acceden al organismo por el tubo digestivo a través de la cavidad oral producen inicialmente un efecto local en el sistema GALT, arrancando así la activación del sistema inmunitario, que será humoral o celular tóxica según las características de los antígenos.

Para terminar de entender la interacción entre alimentación-nutrición e inmunidad hay que recordar el efecto de algunos componentes de la dieta sobre el sistema inmune. Los animales

de experimentación criados en un continuo ambiente de aislamiento respiratorio y digestivo, respirando aire filtrado y recibiendo alimentos microbiológicamente estériles, experimentan un retraso en el desarrollo de sus funciones inmunitarias, retraso que se recupera cuando se devuelve a una situación de normalidad ambiental. Se conoce que la deficiencia inmunitaria a veces se puede evitar o corregir añadiendo a la dieta determinantes nutrientes capaces de modificar el sistema inmune.

MARCADORES INMUNOLÓGICOS Y ESTADO NUTRICIONAL

Podemos evaluar el estado nutricional de un individuo mediante un estudio antropométrico completo, una valoración dietética con la que nos hacemos una idea de los hábitos dietéticos e ingesta habitual de la persona, mediante parámetros bioquímicos como la albúmina o la prealbúmina, observaciones clínicas o mediante evaluaciones funcionales. En la tabla II enumeramos algunos de los marcadores inmunológicos para evaluar el estado nutricional.

Mediante diferentes pruebas inmunológicas podemos llevar a cabo una evaluación de la respuesta inmune. Estas pruebas se transforman en herramientas para valorar el estado nutricional, el seguimiento y la evaluación del éxito de la intervención nutricional realizada⁸.

El número de linfocitos T queda disminuido en los casos de desnutrición calórico-proteica a la vez que se produce un incremento de los linfocitos T inmaduros. La desnutrición provoca

TABLA II. MARCADORES INMUNOLÓGICOS PARA EVALUAR EL ESTADO NUTRICIONAL

- Medición ecográfica del timo
- Determinación de timulina
- Recuento de leucocitos y fórmula leucocitaria
- Análisis de subpoblaciones linfocitarias
- Inmunoglobulinas
- Proteínas del sistema complemento
- Proliferación linfocitaria en respuesta a antígenos y mitógenos
- Producción de citocinas
- Fagocitosis y capacidad oxidativa
- Proteínas de inflamación
- Ensayos de citotoxicidad
- Test cutáneos de hipersensibilidad

también una atrofia del epitelio del timo, órgano del sistema linfático encargado del desarrollo y maduración del sistema linfático y del sistema inmune. Esta atrofia provoca entre otros inconvenientes, la no diferenciación y maduración de los timocitos, principales responsables de la correcta función del timo.

Existen pruebas cutáneas usadas para evaluar la capacidad del organismo de reconocer y destruir patógenos (prick test o RASH cutáneos). El resultado de estas pruebas funcionales, ante el paciente malnutrido o con deficiencias específicas de micronutrientes, se encuentran frecuentemente alteradas pero se pueden revertir tras una intervención nutricional adecuada.

La importancia de la evaluación de los parámetros inmunológicos no solo es importante en la práctica clínica habitual, también es una herramienta en la monitorización del estado nutricional de los individuos. Cada vez más nos encontramos con ingestas inadecuadas, tanto por exceso como por defecto y que no se adecuan a las recomendaciones nutricionales actuales induciendo a alteraciones a nivel inmunológico^{9,10,11}.

VITAMINAS HIDROSOLUBLES

Las vitaminas hidrosolubles (B₆, ácido fólico, B₁₂, C) representan un grupo esencial de nutrientes para el sistema inmunitario ya que realizan numerosas funciones que regulan la respuesta inmunitaria de nuestro organismo frente a posibles ataques externos (virus, bacterias,...)

El papel de las vitaminas hidrosolubles en el sistema inmunitario y los efectos de su déficit y suplementación se puede ver en la tabla III¹².

TABLA III. PAPEL DE LA VITAMINA D EN EL SISTEMA INMUNE

- Potente modulador del sistema inmune, sobre todo cuando se metaboliza a la forma 1,25-OH D3
- Implicada en la proliferación y diferenciación celular
- La mayoría de las células de sistema inmune son encargadas de expresar los receptores de vitamina D, excepto las células B.
- Mejora la inmunidad innata mediante el aumento de la diferenciación de los monocitos a macrófagos.

VITAMINAS LIPOSOLUBLES

Las vitaminas liposolubles (A, D y E) desempeñan un papel fundamental, ya que poseen importantes funciones que regulan la respuesta inmunitaria, como ayudar a la correcta diferenciación de tejido epitelial o estimular la producción de células indispensables para el correcto funcionamiento del sistema inmune como leucocitos, anticuerpos, etc. Un resumen del papel de las vitaminas liposolubles en el sistema inmunitario y efectos de su déficit y suplementación se puede ver en la tabla IV⁸.

Vitamina A

La vitamina A se obtiene a partir de la dieta y es transportada en la sangre como un complejo con la proteína de unión a retinol y transtiretina. En el hígado, el retinol se esterifica a éter de retinilo y se almacena en las células estrelladas. En otros tejidos, incluyendo las células inmunes intestinales, se metaboliza el retinol y sus metabolitos son eliminados mediante la bilis y la orina.

La vitamina A, así como otros retinoides relacionados, tiene un papel muy importante en la regulación del sistema inmune tanto innato como en el secundario y en la respuesta humoral de los anticuerpos¹³. Supone un nutriente esencial para la normal diferenciación del tejido epitelial y está involucrado en la expresión génica.

Ya se sabe desde hace años que la proliferación de los linfocitos se produce gracias a la activa-

TABLA IV. EFECTOS DE UN DÉFICIT O UNA SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D

- El déficit de vitamina D se correlaciona con una mayor susceptibilidad a padecer infecciones debido a una alteración de la inmunidad innata localizada y debido a defectos en la respuesta inmune celular específica del antígeno.
- La vitamina D inhibe la maduración de las células dendríticas reduciendo la capacidad para inducir la proliferación de células T y la producción de citoquinas; favoreciendo una respuesta tipo Th2
- La suplementación con vitamina D (1,25-OH D3) en individuos con trastornos autoinmunes, junto con una dieta rica en calcio, ejerce un efecto inhibitor sobre la progresión de la patología (se promueve una respuesta tipo Th2 inhibiendo la respuesta tipo Th1)

ción de los receptores de ácido retinoico y por eso la vitamina A juega un papel fundamental en el desarrollo y en la diferenciación de los linfocitos Th1 y Th2¹⁴.

En la década de los 80 ya se justificó que una deficiencia de esta vitamina provocaba una alteración de la integridad de la mucosa epitelial hecho que conllevaba a un aumento de la susceptibilidad a diversos patógenos en los ojos y en el tracto respiratorio e intestinal. Así mismo su déficit también perjudica al sistema inmunitario innato al dificultar la regeneración de la barrera epitelial dañada por la inflamación y al disminuir la resistencia a la infección por patógenos.

Se han revisado los beneficios de la suplementación con vitamina A en la reducción de morbilidad y mortalidad por sarampión agudo en lactantes y niños y también los efectos positivos de su suplementación en las enfermedades diarreicas en los niños en edad preescolar en los países en desarrollo, en las infecciones respiratorias

agudas, la malaria, la tuberculosis y las infecciones en las mujeres embarazadas. Una suplementación con vitamina A puede mejorar el estado inflamatorio que se produce en ausencia de esta vitamina¹⁵. Puede ser beneficiosa en cuanto a la reducción de morbi-mortalidad de enfermedades infecciosas, sobretudo en niños de países en vía de desarrollo y potencia una mejor respuesta de los anticuerpos a las vacunas^{16,17}.

El déficit también produce inflamación y potencia la existencia de condiciones inflamatorias. Niveles por debajo de las cifras recomendadas en niños mostraban un incremento del riesgo de desarrollar patología respiratoria e incrementar la severidad de los cuadros de diarrea¹⁸. En este sentido una suplementación con vitamina A puede disminuir la severidad de las infecciones oportunistas.

Un exceso en la ingesta, en cambio, suprime las funciones de las células T aumentando de esta forma la susceptibilidad a patógenos infecciosos.

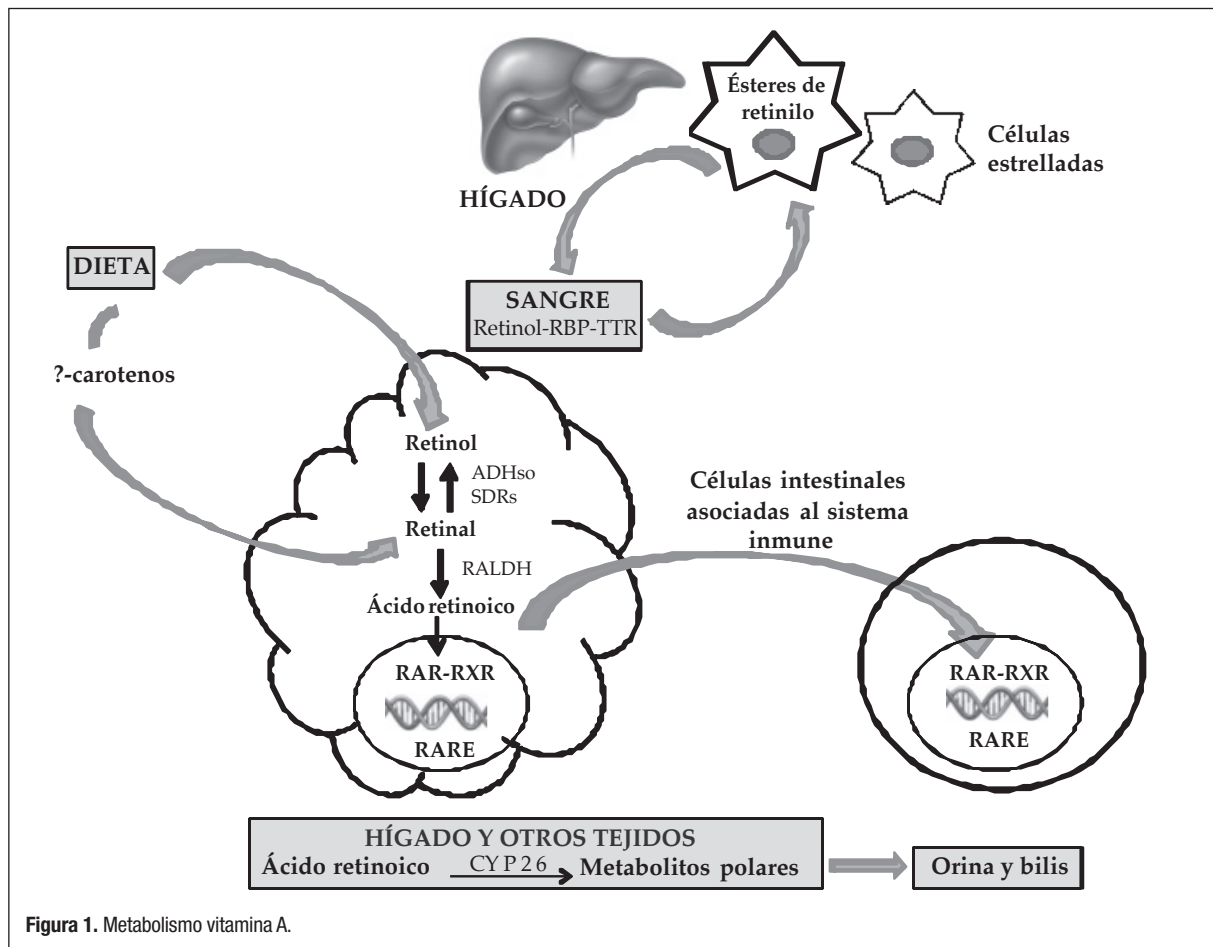


Figura 1. Metabolismo vitamina A.

Estudios comunitarios de mortalidad, muestran aún controversia en sus resultados a cerca de los efectos de de la vitamina A sobre patología respiratoria, en cuanto a la mejora de los síntomas, al incremento del riesgo de infección respiratoria y al incremento de la gravedad en los casos de neumonía.

Una suplementación con vitamina A no ha demostrado una mejora directa de la inmunidad específica contra el VIH. Por otro lado la suplementación con vitamina A podría potenciar el desarrollo de la inmunidad entre los lactantes y niños pequeños en áreas endémicas de malaria, lo que reduciría la carga de morbilidad por malaria en estos grupos de edad.

En la tabla II se muestra entre otras vitaminas, el papel de la vitamina A en el sistema inmune y los efectos de su déficit y de su suplementación.

Vitamina D

Las dos fuentes principales de obtención de vitamina D son la luz solar y a través de la dieta. La radiación solar ultravioleta (longitudes de onda entre 290-315 nm) penetra en la piel y convierte la molécula 7- hidroxicoolesterol en previtamina D₃, que rápidamente es convertida en vitamina D₃. La exposición excesiva a la luz solar no causa intoxicación de vitamina D ya que el exceso de previtamina D₃ o de vitamina D₃ es destruida por la propia luz solar^{19,20}.

La previtamina D es hidroxilada en el hígado a 25-OH vitamina D₃, que es la forma principal de circulación, y se rehidroxila en los riñones mediante la acción de la proteína citocromo P450 a 1,25 vit D, que actúa sobre el sistema inmune.

La vitamina D ejerce sus efectos positivos sobre diferentes tipos de células inmunitarias: macrófagos, células dendríticas, células T y B. Los macrófagos y las células dendríticas expresan receptores de vitamina D. Los efectos de la vitamina D en las células inmunitarias afectan de tal forma que pueden activar o inhibir varios mediadores de nuestra respuesta inmune como se muestra en la figura 2.

En la tabla III y tabla IV resumimos el papel de la vitamina D en el sistema inmune, los efectos de un déficit de vitamina D y los efectos de una suplementación, respectivamente²¹.

Tenemos estudios recientes que demuestran el importante papel clínico de la vitamina D en el sistema inmune, principalmente en los casos de infección del tracto respiratorio superior, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en infección por HIV, en pacientes críticos y en infecciones respiratorias en niños. A continuación revisaremos algunos de ellos.

En un estudio de *Ginde y colaboradores*²² realizado en los estados de Massachusetts y Colorado con una amplia población (n = 18.883 personas) en el marco la Tercera Encuesta Nacional de Nutrición (2009), se mostró una correlación inversa entre niveles de vitamina D e infección del tracto respiratorio superior, sobre todo en los casos de asma y EPOC. El riesgo relativo de infección para los niveles bajos de vitamina D fue de 1.36 para el total de la población, de 5.6 para los pacientes con asma y de 2.2 para los pacientes con EPOC.

Ya unos años antes, en 2007 *Laaksi y colaboradores*²³ mostraban en una población de 800 jóvenes militares finlandeses, todos hombres, que niveles bajos de vitamina D se asociaban de forma independiente con infección de vías respiratorias, incluso después de tener en cuenta y analizar otros factores de confusión.

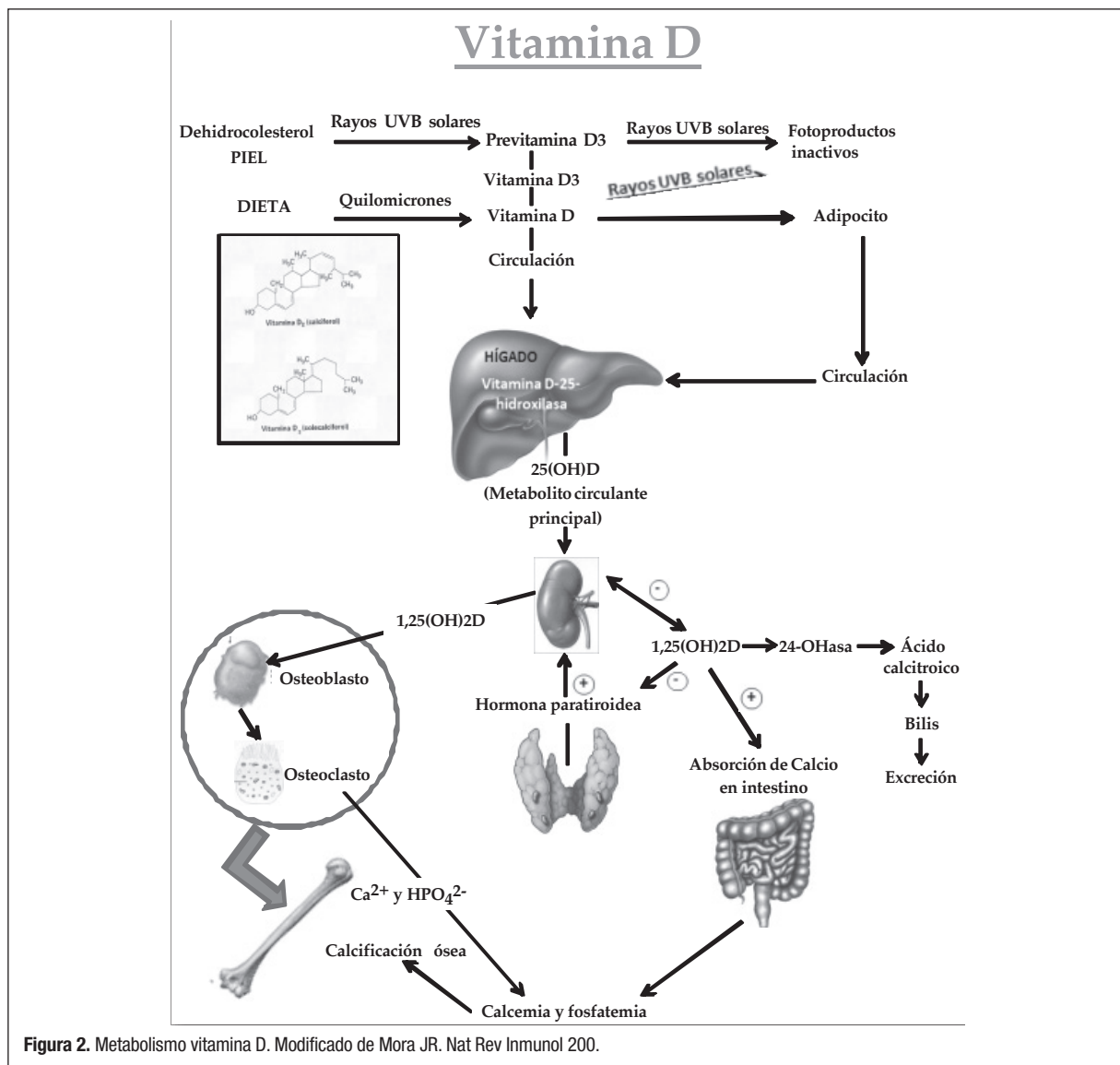
También destacar un estudio que relaciona niveles de vitamina D e infección respiratoria realizado por *Sabetta y colaboradores*²⁴ con una población sana de 198 pacientes. Tomando como corte unos niveles de vitamina D de 38 ng/ml, se quiso valorar el riesgo de infecciones respiratorias de etiología viral, en población sana durante el período estacional de otoño-invierno. Fue el primer estudio prospectivo que correlacionó niveles de 25-OH vitamina D con la incidencia de infección respiratoria de etiología viral en hombres y mujeres adultos. Los resultados sugieren que los suplementos de vitamina D, para aumentar las concentraciones de vitamina D en la población en general por encima de 38 ng/ml, podría dar lugar a un beneficio significativo para la salud al reducir la carga de enfermedad por infecciones virales, como mínimo de las infecciones virales de la de las vías respiratorias en adultos sanos que viven en climas templados.

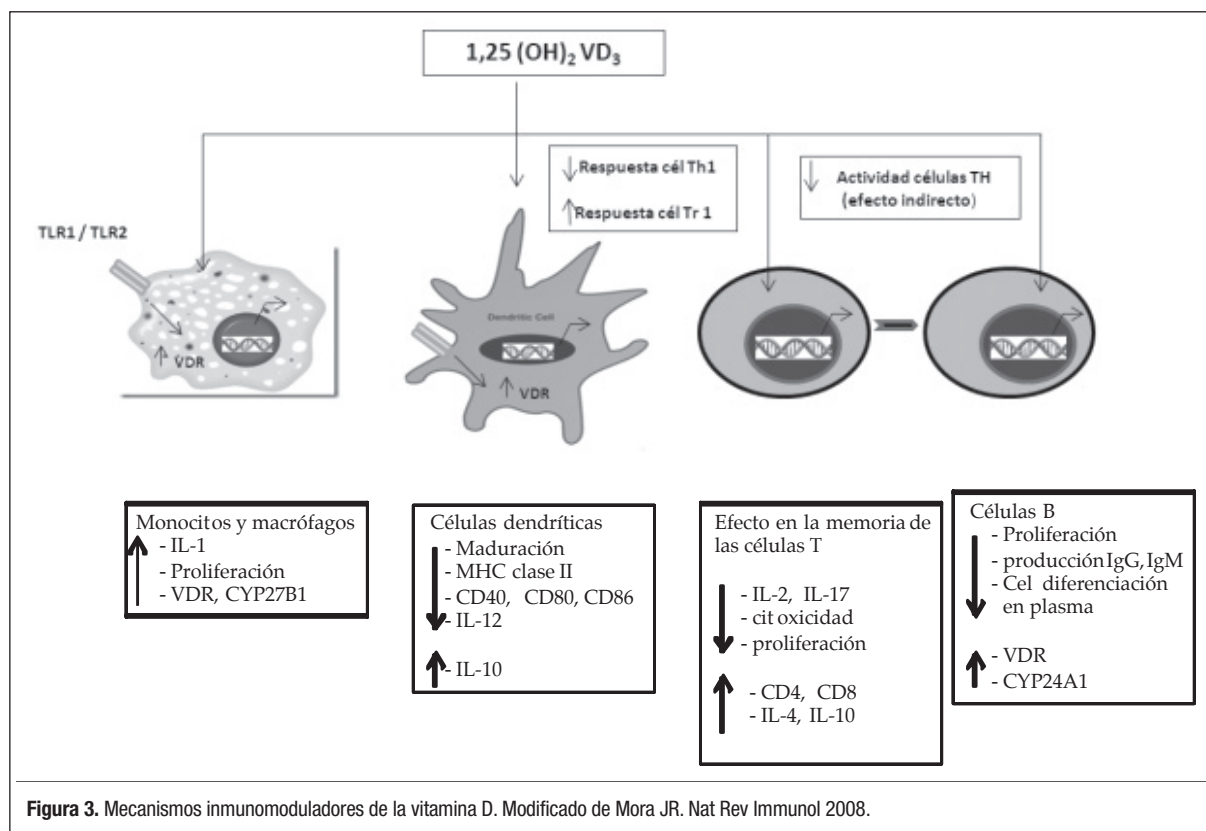
En los últimos años se han publicado algunos trabajos que sugieren que la vitamina D puede jugar un papel muy importante en los pacientes críticos. *Flyn et al.*²⁵ han publicado una estancia

global y en UCI más elevada, así como un porcentaje más elevado de presencia de infecciones de carácter general en los pacientes con cifras bajas de vitamina D (< 20 ng/ml) en comparación con aquellos que presentaron cifras más cerca de la normalidad (> 20 ng/ml). Heyland *et al.*²⁶ también estudiaron los efectos de cifras bajas de vitamina D en pacientes críticos. En una publicación de 2012 con una población de 196 pacientes ingresados en UCI médica y quirúrgica, describieron que el 26% de estos pacientes presentaron déficit de vit D (< 30 nmol/l) y el 56% niveles insuficientes (30-60 nmol/l). A lo largo de la estancia en UCI los niveles de vitamina D disminuyeron durante 3 días de estancia, respecto a niveles basales; estas cifras se mantuvieron dis-

minuidas durante 10 días. Cifras más elevadas de vitamina D se asociaron con una menor estancia en UCI y a una tendencia a menores tasas de infección.

Por lo tanto, con lo descrito anteriormente, podemos afirmar que el déficit de vitamina D se puede asociar con la aparición de múltiples complicaciones en el paciente crítico. Pero hasta el momento no se dispone de ningún estudio aleatorizado controlado que evalúe la mejora de los pacientes de una unidad de cuidados intensivos tras el tratamiento con dosis elevadas de vitamina D. En este sentido, desde el año 2012 está en marcha un estudio protocolizado con este objetivo y del que todavía no disponemos





de resultados publicados. Se trata del VITdAL@ICU²⁷, un ensayo a doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado con una población de estudio de 480 pacientes críticos, adultos, con niveles bajos de 25-OH vitamina D en los que se estudiarán los efectos de una suplementación con dosis elevadas de Vit D versus placebo y si esta suplementación es capaz de mejorar la morbilidad y mortalidad de este grupo de pacientes y corregir de forma segura el déficit presente.

Disponemos de revisiones en las se exponen el papel de la vitamina D en la obesidad. Niveles bajos de vitamina D son frecuentes en pacientes obesos, probablemente debido al secuestro por parte del tejido adiposo de la molécula 1,25 (OH) D relacionándose con mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico²⁸. Pacientes obesos candidatos a cirugía bariátrica, la mayoría de ellos presentan déficit de vitamina D²⁹, se debería detectar de forma rutinaria sus niveles en estos pacientes.

Vitamina E

La vitamina E, gracias a su potente acción antioxidante, es el antioxidante liposoluble más importante, ya que protege a las membranas li-

pídicas del daño oxidativo causado por los radicales libres y la peroxidación de los lípidos. Mejora y optimiza la respuesta inmunitaria.

La suplementación con esta vitamina mejora la proliferación de los linfocitos y la producción de IL-2, mejora la actividad citotóxica de las células NK y aumenta la actividad fagocítica por los macrófagos alveolares causando un aumento de la resistencia contra agentes infecciosos³⁰.

En los humanos la función inmunitaria se ve disminuida con la edad, lo que se conoce como inmuno-senescencia, y está relacionada con un aumento de la susceptibilidad a infecciones y posibles enfermedades neoplásicas. Recientes revisiones han confirmado el papel de la vitamina E y la inmunidad en el hombre, especialmente en los ancianos¹⁷.

Una suplementación en estos individuos supone una mejora en general de la función inmunitaria **ya que altera la respuesta Th2 anti-inflamatoria.**

Se ha visto que la suplementación en adultos sanos supone un aumento de la proliferación

de células T, una mejora del coeficiente CD4+/CD8+ y una disminución de los parámetros de estrés oxidativo.

PAPEL DE LOS ELEMENTOS TRAZA EN EL SISTEMA INMUNE

Los elementos traza (hierro, cobre, selenio, zinc, etc.), tienen un impacto directo en la proliferación de células tipo B, y diferentes tipos de anticuerpos. Conjuntamente con las vitaminas liposolubles e hidrosolubles, potencian un adecuado desarrollo y mantenimiento del sistema inmune.

Hierro^{31,32,33}

El papel del hierro y sus funciones en el sistema inmune han sido objeto de diferentes revisiones. El hierro participa en diferentes reacciones de nuestro organismo como la transferencia de electrones, la regulación génica, la unión y el transporte de oxígeno y la regulación de la diferenciación y crecimiento celular.

Es un micronutriente que circula por el organismo unido a la transferrina, su proteína transportadora. Mediante la ferritina, que es un biomarcador, podemos valorar los depósitos de hierro en el cuerpo. Los niveles de ferritina plasmática se ven incrementados en la patología inflamatoria y se pueden usar como marcador evolutivo.

El déficit de hierro afecta a la correcta función del sistema inmune, principalmente deprimiendo determinados aspectos y funciones celulares como la secreción de citoquinas (función inmunosupresora). Se ha asociado su déficit a un aumento de radicales libres y por lo tanto mayor sensibilidad a las sustancias capaces de producir estrés oxidativo. También está relacionada con una mayor incidencia de enfermedades gastrointestinales y respiratorias. En la siguiente tabla (Tabla V) se muestran diferentes estudios en los que se resume las funciones inmunes deterioradas debido al déficit de hierro.

El exceso de hierro en la dieta puede provocar también aumento de riesgo de infecciones debido a que muchas bacterias patógenas precisan de hierro para su crecimiento y desarrollo. Una sobrecarga de hierro también hace descender el número de linfocitos-T, la producción de IL-2 y la actividad de las células T citotóxicas, así como la actividad fagocítica de los neutrófilos.

Aminoácidos ramificados (AARR)

Los aminoácidos de cadena ramificada, valina, leucina e isoleucina son esenciales para el organismo humano. Sabemos gracias a los estudios realizados por Dr. Córdoba y su equipo de los beneficios de una suplementación con AARR en pacientes cirróticos que padecen encefalopatía hepática crónica o episódica³⁴, pero además son imprescindibles en muchos procesos que se dan lugar en el organismo entre ellos los procesos inmunitarios.

La ausencia de AARR en el medio de cultivo impide el crecimiento de las células del sistema inmunitario in vitro. Los linfocitos expresan la transamina de estos aminoácidos y la deshidrogenasa de los correspondientes cetóácidos, lo que indica que son metabolizados de forma eficiente, generando glutamina que será utilizada para la síntesis de ácidos nucleicos y como combustible metabólico. La leucina además desempeña un papel regulador importante en la producción de anticuerpos. Cuando la concentración de leucina extracelular es inferior a 0,2 mmol, como en el caso de pacientes con desnutrición proteica, se altera la proliferación linfocitaria.

En estudios hechos en animales se ha comprobado que una ingesta inadecuada de AARR hace disminuir la proliferación de linfocitos, siendo la leucina el aminoácido más implicado, más que la valina y la isoleucina. En animales con una dieta deficiente en AARR, aumenta el riesgo de padecer infecciones, disminuye la producción de anticuerpos y la síntesis de proteínas del complemento³⁵.

Glutamina

Es un aminoácido no esencial, aunque puede comportarse como condicionalmente esencial en algunas situaciones patológicas. Se caracteriza por presentar dos cadenas nitrogenadas en su estructura, lo que la convierte en una molécula ideal para proporcionar nitrógeno al organismo. Transporta, junto con la alanina más de la mitad del nitrógeno circulante del organismo. Se trata del aminoácido libre más abundante del organismo (26% libre en plasma y 60-75% libre en músculo). Contribuye al 50% de la reserva corporal total de aminoácidos.

La glutamina participa en la mayoría de las vías metabólicas del organismo: homeóstasis áci-

TABLA V. DÉFICIT DE HIERRO Y DÉFICITS INMUNITARIOS

Especie	Tejido	Marcador Inmunológico examinado	Referencia
Humano	Plasma	Concentración IL-2	Sipahi, 1998
Ratón	Células del bazo	Proliferación protein quinasa	Kuvibidilia, 1999
Ratón	Células del timo	Proliferación	Kuvibidilia, 2001
Humano	Células de la sangre	Transcripción TNF-alfa	Lopez, 2003
Ratón	Plasma	Concentración IFN-gamma, IL-12, IL	Kuvibidilia, 2004
Humano	Células de la sangre	Capacidad fagocitaria	Bergmann 2005
Humano	Plasma	Concentración IL-6	Ekiz 2005
Humano	Sangre	Subgrupos de linfocitos	Mullick, 2006

IL: interleuquina; TNF-alfa: tumor necrosis factor; IFN-gamma: interferon-gamma

do-base, gluconeogénesis, transporte de nitrógeno y la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. De ahí al papel importante que tiene como nutriente. Además de los efectos metabólicos, efectos sobre el enterocito y los efectos antiinflamatorios en el paciente sometido a estrés metabólico, la glutamina tiene un efecto sobre el sistema inmunitario ya que es sustrato directo de los linfocitos y enterocitos, así como en la síntesis de nucleótidos.

En la década de los 90 ya se publicó que el aporte de glutamina vía enteral incrementaba la proporción en sangre de linfocitos CD4+ y CD8+ en los pacientes de cuidados intensivos así como promovía una mayor proliferación linfocitaria global tras su administración vía parenteral en pacientes después de la cirugía colorectal^{36,37}.

El sistema inmunitario utiliza cantidades importantes de glutamina, especialmente durante la proliferación linfocitaria. En situaciones de estrés metabólico, los niveles intramusculares y plasmáticos de glutamina descienden, como resultado de la enorme demanda de glutamina por parte del riñón, el hígado, el intestino y el propio sistema inmunitario, de forma que el suministro dietético es inferior a las demandas.

En diferentes metanálisis publicados en pacientes críticos afirmaban que la nutrición parenteral suplementada con glutamina disminuía el número de complicaciones infecciosas^{38,39}.

Más recientemente nos encontramos con un metanálisis realizado por *Bolhander*⁴⁰ en pacien-

tes críticos que reciben nutrición parenteral suplementada con glutamina. En este metanálisis concluye que no fueron capaces de demostrar que la suplementación con glutamina parenteral, reducía significativamente la mortalidad en pacientes críticos, pero si se observó una reducción significativa de las complicaciones infecciosas. Los autores reconocen las limitaciones de su análisis ya que solo incluyeron estudios publicados en inglés y alemán, y en muchos de ellos faltaban algunos datos. Afirmaron que el efecto dosis puede tener un papel relevante en los resultados y consideran que el estudio con mayor número de pacientes reclutados puede presentar un sesgo importante por las dosis de glutamina administradas (estudio SIGNET liderado por *Andrews* 2011).

Por otro lado *Heyland* en 2013, presenta los resultados del estudio REDOXS⁴¹ donde concluye que la glutamina tiene un efecto perjudicial en el paciente crítico porque aumenta la mortalidad hospitalaria y a los 6 meses. La dosis de glutamina que se administraron fueron de aproximadamente 65 g que se administraron de forma mixta por vía enteral y parenteral. Tras la publicación de estos resultados el equipo investigador ha recibido múltiples críticas por el diseño y metodología del estudio.

Las guías canadienses, tras este estudio, desaconseja el empleo precoz y mixto de elevadas dosis de glutamina en pacientes críticos, pero no la utilización de glutamina intravenosa .

El grupo español de metabolismo y nutrición de la SEMICYUC realizó un estudio en 2011⁴² en el que se analizó la suplementación de la nutrición parenteral con dipéptido de glutamina en pacientes críticos a dosis de 0,5 g/kg/día. Se trata de un estudio controlado, randomizado, multicéntrico y a doble ciego, con una población de 117 pacientes. Se concluye que la incidencia de infección nosocomial es menor en el grupo de glutamina respecto al control, con un número menor de neumonías y de infecciones del tracto urinario.

Se han publicado otros ensayos clínicos en enfermos traumáticos que recibieron nutrición parenteral suplementada con glutamina⁴³. En el estudio de Pérez Bárdena se observó una tendencia a la disminución de las complicaciones infecciosas y de la estancia hospitalaria.

Un metanálisis en pacientes quemados que recoge 4 estudios con un número limitado de pacientes concluye que la nutrición suplementada con glutamina puede estar asociada con una reducción en la mortalidad hospitalaria, y de las complicaciones infecciosas debidas a bacterias gram-negativas⁴⁴.

Respecto a las pancreatitis se ha publicado un estudio reciente⁴⁵ con 45 enfermos con indicación de sonda nasoyeyunal a los que se les suplementó con glutamina parenteral con una dosis de 0,5 g/kg/día y se observó una disminución de la tasa de infecciones locales de páncreas, de fracaso de órganos, en la necesidad de intervenciones radiológicas o quirúrgicas y en la mortalidad.

El último metanálisis publicado que incluye 11 ensayos clínicos, concluyen que hay evidencia para afirmar que la nutrición parenteral se debe suplementar con glutamina en pacientes con pancreatitis grave ya que disminuye de forma significativa el número de complicaciones y mortalidad. No pueden recomendar su uso en la NE. Aunque los propios autores reconocen las limitaciones del análisis realizado⁴⁶.

En resumen, los estudios llevados a cabo en varios grupos de pacientes con alteraciones del sistema inmunitario (trasplante de médula ósea, pacientes en unidades de cuidados intensivos o recién nacidos de bajo peso), sugieren que la suplementación de la dieta con glutamina produce efectos clínicos positivos, como menor pro-

porción de infecciones y estancias hospitalarias, asociados a la mejoría de las funciones inmunitarias. Por otro lado la administración de glutamina por vía parenteral en forma de dipéptidos estables mejora la función de barrera intestinal y el riesgo de infección en los pacientes hospitalizados.

Tras la lectura de estas revisiones, estudios y metanálisis, se intuye que se debe ajustar los criterios de utilización de la glutamina en próximos ensayos: administración junto a otros inmunonutrientes, dosis, características del paciente, cálculo de requerimientos individualizados, duración del tratamiento y vías de aporte. Si bien es cierto que la literatura actual aboga por su suplementación como nutriente por su potencial para mejorar los procesos inmunitarios del paciente enfermo.

Zinc

El zinc ejerce una multitud de efectos sobre numerosos tipos de células inmunitarias, y tiene un efecto directo sobre el número y la función de los macrófagos, especialmente en su función fagocítica. La deficiencia de zinc en el ser humano inducida por una dieta deficiente (< 3.5 mg/día en el adulto), provoca actividad reducida de la función de la timulina y de las células NK, favoreciendo la proliferación linfocitaria y una menor producción de IL-2, IFN- γ y TNF-alfa⁴⁷.

Su relación con el sistema inmune ha sido estudiada en los últimos años^{48,49,50,51}. Ha demostrado tener una actividad antioxidante tanto in vivo como in vitro. El zinc está implicado en la defensa citosólica contra el estrés oxidativo causado por ROS que son producidos y liberados por los macrófagos⁵².

Se suele subestimar la incidencia del déficit de zinc en el enfermo crítico ya que es frecuente su déficit en otras poblaciones con presencia de patología o sanas⁵³. Es común en la población anciana y en las personas con patología crónica que es la población que ha incrementado el riesgo de desarrollar sepsis⁵⁴.

Un déficit de zinc compromete la función inmune y los mecanismos de defensa del organismo. Suele acompañarse de anemia y de severa inmunodeficiencia. Debido a que el zinc se redistribuye rápidamente por el organismo, es difícil de

estudiar sus niveles séricos en un proceso agudo y valorar adecuadamente la presencia de déficit o carencia⁵⁵.

Una suplementación con zinc puede ser eficaz en el control de infecciones específicas en personas que ya presenten de base una deficiencia de zinc importante. Debemos tener en cuenta también que factores ambientales o genéticos pueden tener un impacto en la eficacia del tratamiento con zinc.

La diarrea se considera un síntoma en la deficiencia de cinc. La suplementación con zinc ha mostrado efectos beneficiosos tanto a nivel clínico como en modelos animales en los casos de enfermedades infecciosas que cursan con diarreas severas, en infecciones del tracto respiratorio, en algunas infecciones oportunistas en pacientes con HIV, leishmaniosis y en la tuberculosis pero en este último caso con resultados no consistentes.

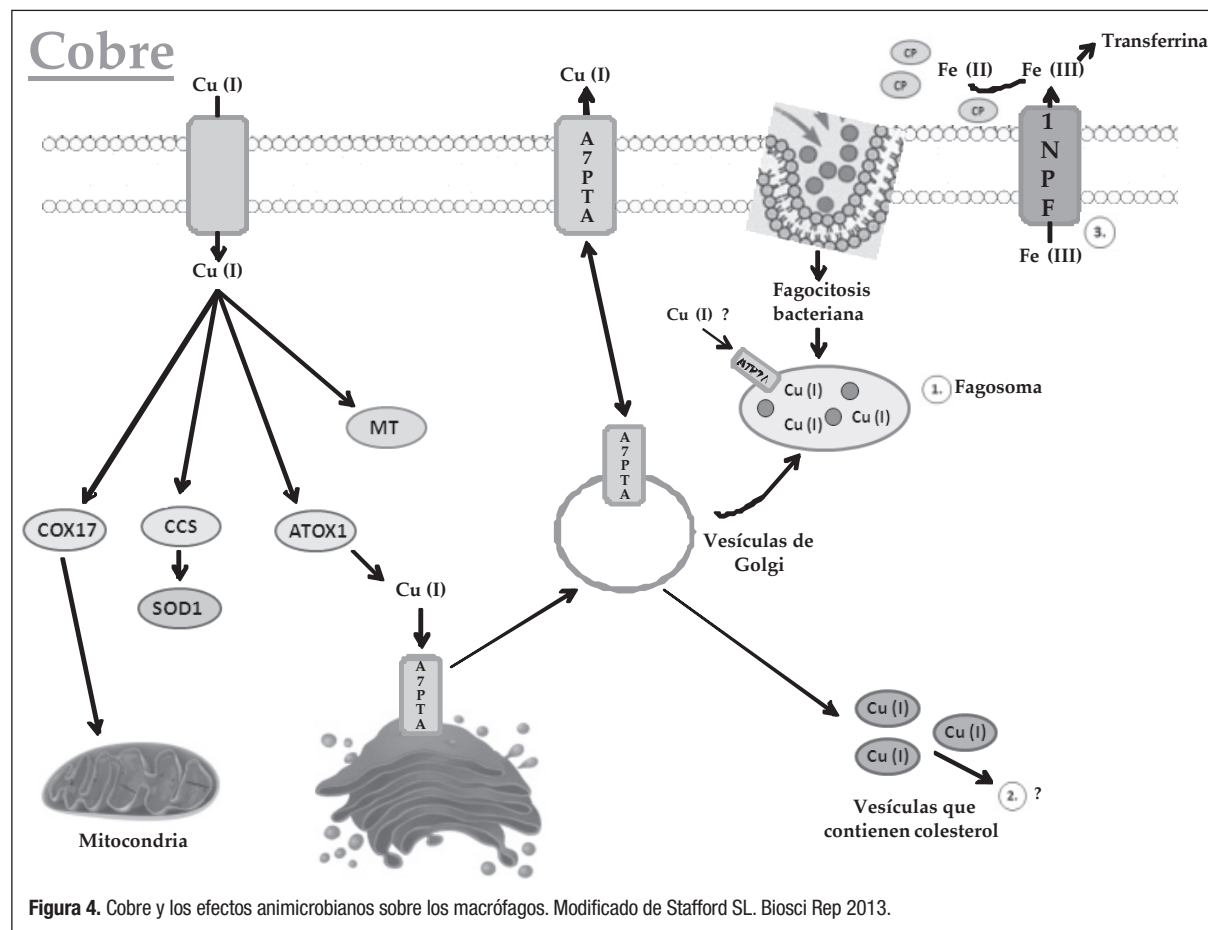
Como hemos dicho, la ingesta de cinc es fundamental para el desarrollo y mantenimiento del

sistema inmune, pero en dosis elevadas puede alterar la respuesta inmune; podría exacerbar la gravedad de la enfermedad causada por algunos patógenos, en los casos de infecciones parasitarias. Una dosis de 300 mg/día de cinc durante 6 semanas hace disminuir la función linfocitaria y fagocitaria pudiendo también entorpecer en el metabolismo del cobre.

Selenio

El selenio lo encontramos en concentraciones relativamente elevadas en el hígado, en el bazo y en los nódulos linfáticos. Peroxidasas como la glutatión peroxidasa y las reductasas se asocian a la presencia de selenio. Estas enzimas son responsables de la protección de los efectos potencialmente citotóxicos de los radicales libres.

El selenio es esencial para una respuesta inmunitaria correcta. Es importante tanto para el sistema inmunológico innato como para el adquirido. Desempeña un papel fundamental en



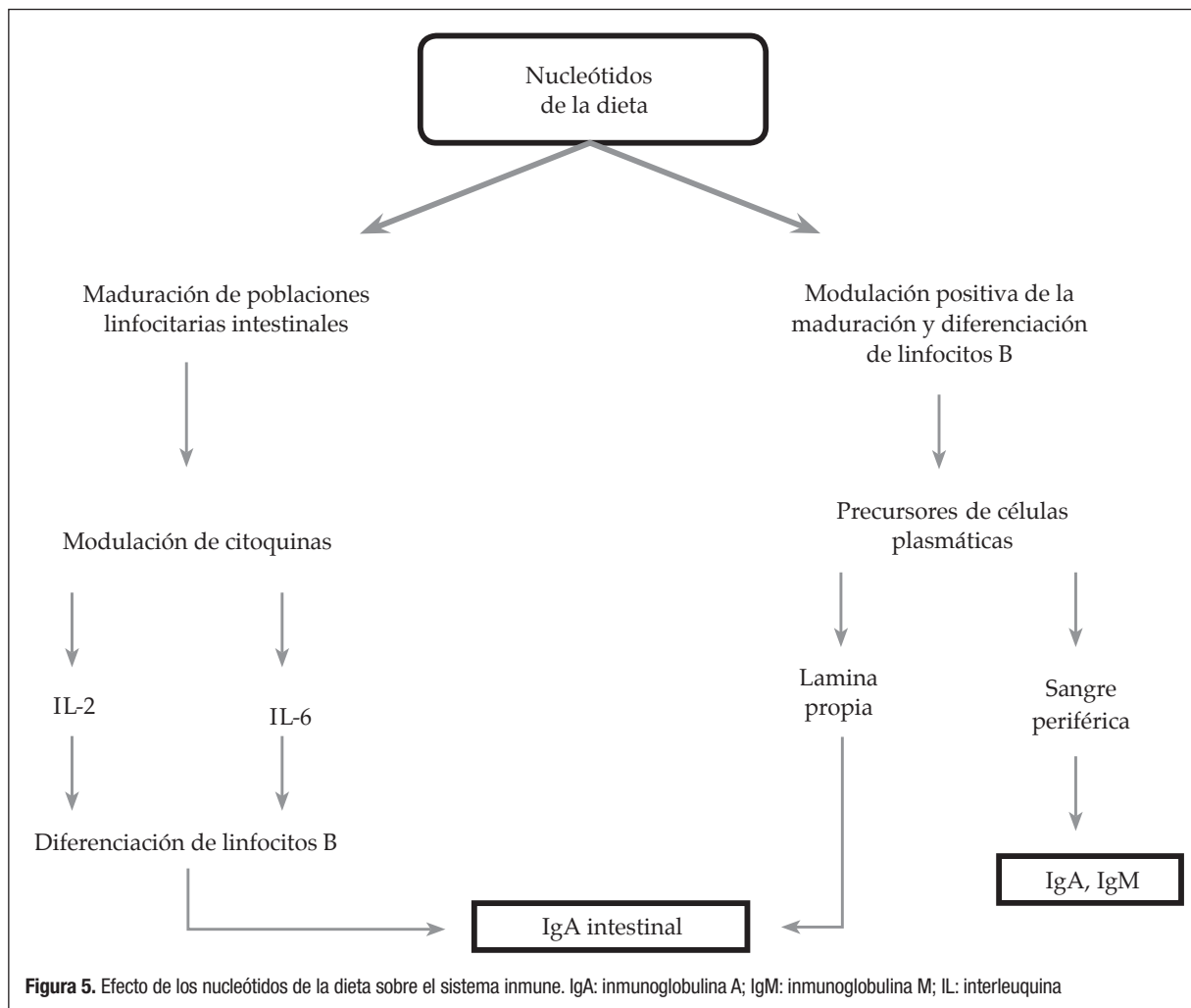
la regulación del redox y en la función antioxidante, contribuyendo al mantenimiento de la integridad de la membrana y protegiendo frente al daño al ADN.

El efecto antioxidante del selenio se debe a la acción de la glutatión peroxidasa (GSPX) que elimina el exceso de lípidos (hidroperóxidos, peróxidos de hidrógeno y peroxinitritos) que resultan potencialmente perjudiciales durante el estrés oxidativo, es por eso que tiene un importante papel en el equilibrio del estado redox y en la protección del huésped frente al estrés oxidativo generado por los macrófagos durante el proceso inflamatorio^{56,57}.

El déficit de Selenio provoca una disminución en los niveles de producción de las inmunoglobulinas IgM e IgG, dificulta la quimiotaxis de los neutrófilos y la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos.

Es importante realizar una ingesta adecuada de Selenio ya que actúa frente a algunas infecciones víricas. En algunos individuos que presentaban carencias de este nutriente se pudo comprobar que algunos virus, que en principio eran inocuos, podían sufrir mutaciones hacia formas más virulentas y con mayor poder de patogenia⁵⁸.

Algunos estudios señalan que una suplementación de 100 µg/día de Selenio parece mejorar la función inmune en personas con déficit de Selenio³. Así como un suplemento en pacientes con niveles adecuados también estimula las funciones inmunitarias^{3,59}. Además en ancianos, que de por sí poseen una respuesta inmunitaria reducida relacionada con la edad, en la década de los 90 ya se pudo comprobar que un suplemento de 100 µg/día, mediante levadura enriquecida en Selenio también mejoraba la capacidad de la respuesta inmunitaria, mediante la proliferación de linfocitos como respuesta a mitógenos⁶⁰.



Cobre

Ingestas elevadas de hierro y cinc pueden ocasionar una deficiencia moderada de cobre. La presencia de este déficit suele ser raro en los seres humanos, si bien es posible en el caso de niños con desnutrición.

El cobre puede contribuir en la respuesta antimicrobiana de los macrófagos^{61,62,63,64}.

Un déficit de cobre compromete la función inmune y los mecanismos de defensa del organismo. Una dieta deficitaria de cobre produce una disminución de la proliferación linfocitaria y de la producción de IL-2, facilitando la aparición de infecciones tanto respiratorias como del tracto urinario y septicemia.

Respecto a la suplementación con cobre se necesitan más estudios para conocer la dosis adecuada, la duración del tratamiento y la forma de administración más efectiva.

El exceso de cobre, como en el caso de otros elementos traza, tiene efectos inmunosupresores.

Nucleótidos

Químicamente definimos un nucleótido como un compuesto orgánico, formado por una base nitrogenada, por una pentosa y un grupo fosfato. Son precursores de los ácidos nucleicos. Los nucleótidos forman parte de los alimentos y una dieta que no aporte los suficientes nucleótidos puede ocasionar trastornos importantes. Los

nucleótidos los encontramos de forma natural tanto en los alimentos de origen animal como de origen vegetal. La mayor parte de estos nucleótidos de la dieta son ingeridos en forma de ácidos nucleicos (nucleoproteínas)

Tenemos evidencia de la participación de los nucleótidos de la dieta en el desarrollo del sistema inmunitario, sobretodo en tejidos como la piel, mucosa intestinal, linfocitos y células de la médula ósea^{65,66}. Los consideraremos pues nutrientes semiesenciales. En la figura 5 podemos ver los mecanismos por los que los nucleótidos pueden participar en la fabricación de inmunoglobulinas.

Disponemos de estudios que nos reportan los efectos de los nucleótidos sobre la inmunidad tanto humoral como celular, principalmente en recién nacidos y lactantes. Recordemos que la leche humana es la única fuente de nucleótidos para los lactantes en los primeros meses de vida. Sabemos ya desde la década de los 80 que la tercera parte de las necesidades de nucleótidos de un recién nacido a término se pueden llegar a cubrir con lactancia materna^{67,68}. Por ese motivo, en el mercado actual de fórmulas infantiles de inicio y continuación, la mayoría de las marcas suplementan sus fórmulas con nucleótidos, para aquellos bebés que no reciban lactancia materna.

Podemos afirmar que al suplementar con nucleótidos las fórmulas de inicio y continuación podemos producir un efecto positivo sobre la función del sistema inmune, incrementando la producción de inmunoglobulinas, y mejorando la respuesta a vacunas⁶⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nutrition and the immune system: an introduction. RJ Chandra. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 460.
2. Chandra RK. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. *Am J Clin Nutr*. 1991.
3. Correia MI, Waitzberg D. The impact of malnutrition on morbidity, mortality length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003; 22:235-9
4. Sanz A, Celaya S, Gracia P, Gracia ML, Albero R. Inmunonutrición. *Endocrinol Nutr*. 2004; 51 (4): 202-17
5. Sanz ML. Inmunidad del tracto intestinal. Procesamiento de antígenos. *Alergol Inmunol Clin* 2001; 16:58-75
6. Mc Donald TT, Nagata S, Fairclough PD, McKenzie C. Mucosal immunity –A key to tolerance. In: C Pozzilli, P Pocilli, JF Kapp editors. *New concepts in pathology and treatment of autoimmune disorders*. Berlin: Springer; 2001. P. 89-99
7. Simecka Jw. Mucosal Immunity of the gastrointestinal tract and oral tolerance. *Advanced Drug delivery reviews* 1998.
8. Albers R, Antoine JM, Bourdet-Sicard R, Calder PC, Gleeson M, Lesourd B *et al*. Markers to measure immunomodulation in human nutrition intervention studies. *Br J Nutr*. 2005; 94: 452-81.
9. Marcos A, Nova E, Perdígón G, de Moreno A. Nutrición e inmunidad. En Serra Majem L, Aranceta J, editores. *Nutrición y salud pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones*. 2ª edición. Barcelona: Masson; 2006. P 482-490.

10. Pallaro AN, Roux ME, Slobodianik NH. Nutrition disorders and immunologic parameters: study of the thymus in growing rats. *Nutrition*. 2001; 17: 724-8.
11. A.Ortiz –Andrelluchi. Nutrición e inmunidad. *Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Perez de Leon* 2007, 38 (suppl 1): 12-18.
12. Eva S. Wintergerst, Silvia Maggini, Dietrich H. Hornig. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab* 2007; 51: 301-323.
13. Vilamor E, Fawzi WW: Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with nutritional outcome. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 446-464.
14. Halevy O, Arazi Y, Melamed D, Friedman A, Sklan D. Retinoic acid receptor-alpha gene expression is modulated by dietary vitamin A and by retinoic acid in chicken T lymphocytes. *J Nutr* 1994; 124: 2139-2146.
15. Reifen R. Vitamin A as an anti-inflammatory agent. *Proc Nutr Soc* 2002, 61: 397-400.
16. Semba RD. Vitamin A as 'anti-infective' therapy. *J Nutr* 1999; 129: 783-791.
17. Semba RD, Calder PC, Field CJ, Gill HS. Vitamin A, infection and immune function. *Front Nutr Sci* 2002; 151-169.
18. Sommer A, Katz J, Tarwojto I: Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with preexisting mild vitamin A deficiency. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 1090-1095.
19. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-72.
20. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Textbook on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006: 129-37.
21. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of Selected Vitamins and trace elements to Immune function. *Ann Nutr Metab* 2007. 301-323.
22. Ginde A, Mansbach M, Camargo C. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National.
23. Ilkka Laaski, Juha-Petri Ruohola, Pentti Tuohimaa, Anssi Auvinen, Riina Haataja, Harri Pihlajamäki, Timo Ylikomi. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/l with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 714-7.
24. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, et al. (2010) Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *Plos ONE* 5(6):e11088.doi:10.1371/journal.pon.0011088
25. Lisa Flynn, Lisa Hall Zimmerman, Kelly McNorton, Mortimer Dolmen, James Tybursky, Alfred Baylor, Robert Wilson, Heather Dolman. Effects of vitamin D deficiency in critically ill surgical patients. *The American Journal of Surgery* (2012) 203. 379-382.
26. Higgins DM, Wischmeyer PE, Qensland KM, Sillau SH, Sufit AJ, Heyland DK. Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *JPEN*. 2012 Nov; 36 (6) 713-20.
27. Karim Amrein, Christian Schnedl, Andrea Berghold, Thomas R Pieber and Harald Dobnig. Correction of vitamin D deficiency in critically ill patients - VITd@ICU study protocol of a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. Study protocol. *Endocrine disorders* 2012, 12:27.
28. Qingming S, Sergeev I. Calcium and vitamin D in obesity. *Nutrition Research reviews* 2012; 25: 130-141.
29. Obispo A, Martin F, Legupín D, Lucena F, García M, Gándara N, Abilés J. 25-hidroxy vitamin D and metabolic components in candidates to bariatric surgery. *Nutr Hosp*. 2016; 33(11): 43-46.
30. Meydani SN, Han SN, Wu D. Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanism and clinical implications. *Immunol Rev* 2005; 205: 269-284.
31. Schaible UE, Kaufmann SHE. Iron and microbial infection. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 946-953.
32. Weis G. iron and immunity: a double-edged sword. *Eur J Clin Invest* 2002; 32 (suppl 1): 70-78.
33. Walker EM, Walker SM. Effects of iron overload on the immune system. *Ann Clin Lab Sci* 2000; 30: 354-365.
34. García Martínez R, Córdoba Cardona J. Update on the management of hepatic encephalopathy]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008 Oct; 100(10): 637-44. Review.
35. Calder PC (2006) Branched-chain amino acids and immunity. *J Nutr* 136, 288S-293S.
36. Jensen GL, Miller RH, Talabiska DG, Fish J, Gianferante L (1996) A double blind, prospective, randomized study of glutamine-enriched compared with standard peptide-based feeding in critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 64, 615-621.

37. O'Riordain MG, Fearon KC, Ross JA, Rogers P, Falconer JS, Bartolo DC, Garden OJ, Carter DC (1994) Glutamine supplemented parenteral nutrition enhances T-lymphocyte response in surgical patients undergoing colorectal resection. *Ann Surg* 220, 212-221.
38. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med*. 2002; 30: 2022-2029.
39. Avenell A. Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc* 2006; 65 (03).
40. Bollhalder L, Pfeil AM, Tomonaga Y, Schwenlgens M. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr*. 2013 Apr.
41. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, Elke G, Berger MM, Day AG. Canadian Critical care Trials group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N England J Med*. 2013 (apr).
42. Grau T, Bonet A, Miñambres E, Piñero L, Irlas JA, Robles A, Acosta J, Herrero I, palacios V, Lopez J, Blesa A, Martinez P. Metabolism, Nutrition working Group, SEMICYUC, Spain. The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit care Med*. 2011 Jun.
43. Pérez-Barcelona J, Crespi C, Rqueiro V, Marse P, Raurich JM, Ibañez J, et al. Lack of effect of glutamine administration to boost the innate immune system response in trauma patients in the intensive care Unit. *Crit care* 2010.
44. Lin JJ, Chung XJ, Yang CY, lau HL. A meta-analysis of trials using the intention to treat principle for glutamine supplementation in critically ill patients with burn. *Burns*. 2013 Jun.
45. Hajdu N, Belagyi T, Issekutz A, Bartek P, Gartner B, Oláh A. Intravenous glutamine and early nasojejunal nutrition in severe acute pancreatitis, a prospective randomized clinical study. *Magy Seb*. 2012. Apr.
46. Asrani V, Chang WK, Dong Z, Hardy G, Windsor JA, Petrov MS. Glutamine supplementation in acute pancreatitis. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatol*. 2013.
47. Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods? *Br J Nutr* 2002; 88 (suppl.2): S165-76.
48. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. The immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab* 2006, 50: 85-94.
49. Prasad AS. Effects of zinc deficiency on immune functions. *J Trace Elem Exp Med* 2000; 13: 1-30.
50. Ibs KH, Rink L. Zinc-altered immune function. *J Nutr* 2003; 133: 1452S-1456S.
51. Fraker PJ, King LE. Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Ann Rev Nutr* 2004; 24: 277-298.
52. Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J Nutr* 2000; 130: 1447S-1454S.
53. Hambidge M. Human zinc deficiency. *J Nutr* 2000; 130: 1344S-9S.
54. Black RE. Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world. *J Nutr* 2003; 133: 1485S-9S.
55. Besecker B, Exline M, Hollyfield J, Phillips G, DiSilvestro R, Wewers M, Knoell D. A comparison of zinc metabolism, inflammation, and disease severity in critically ill infected and noninfected adults early after intensive care unit admission. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 1356-64.
56. Arthur JR, McKenzie R, Becket GJ. Selenium in the immune system. *J Nutr* 2003; 133: 1457S-1459S.
57. Klotz LO, Kroencke KD, Buchczyk DP, Sies H. Role of copper, zinc, selenium, and tellurium in the cellular defense against oxidative and nitrosative stress.
58. Broome CS, McArdle F, Kyle JAM, Andrews F, Lowe NM, Hart CA, Arthur JR, Jackson MJ. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 154-162.
59. Roy M, Kiremidjan-Schumacher L, Wishe H, Cohen MW, Stotzky G. Supplementation with selenium restores age-related decline in immune cell function. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995; 209: 369-375.
60. Peretz A, Neve J, Desmedt J, Duchateau J, Dramaix M, Famaey JP. Lymphocyte response is enhanced by supplementation of elderly subjects with selenium-enriched yeast. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1323-1328.
61. Rock E, Mazur A, O'Connor JM, Bonham MP, Rayssiguier Y, Strain JJ. The effect of copper supplementation on red blood cell oxidizability and plasma antioxidants in middle-aged healthy volunteers. *Free Rad Biol Med* 2000; 28: 324-329.
62. Failla ML, Hopkins RG. Is low copper status immunosuppressive? *Nutr Rev* 1998; 56: 59-64.
63. Turnlund JR, Jacob RA, Keen CL, Strain JJ, Kelly DA, Domek JM, Keyes WR, Ensunsa JL, Lykkesfeldt J, Coulter J. Long-term high copper intake: effects on indexes of copper status, antioxidant status, and immune function in young man. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1037-1044.

64. Stafford, S.L., Bokil, N.J., Achard, M.E.S., Kapetanovic, R., Schembri, M.A., McEwan, A.G. and Sweet, M.J. (2013) Metal ions in macrophage antimicrobial pathways: Emerging roles for zinc and copper. *Biosci. Rep.* 33(4).
65. Gil A. Modulation of the immune response mediated by dietary nucleotides. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 (suppl3): S1-S4.
66. Gil A, Uauy R. Nutritional and biological significance of dietary nucleotides and nucleic acids. Barcelona. Limpergraf Abbott Laboratories, 1996.
67. Gil A, Sánchez Medina F. Acid-soluble nucleotides of human milk at different stages of lactation. *J Dairy Res.* 1982; 49: 301-307.
68. Thorell L, Sjöberg LB, Hernell O. Nucleotides in human milk: sources and metabolism by the newborn infant.
69. J. Maldonado, E Narbona, R Rueda, J Navarro, A. Gil. Nucleótidos e inmunidad en el recién nacido. Departamento de Pediatría y Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Granada; Departamento I+D Abbott Laboratories, Granada.