

Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Santiago de Cuba

SOBRE LAS RELACIONES COMPLEJAS ENTRE LA NUTRICIÓN Y LA INMUNIDAD: UN RETO PARA LA SALUD PÚBLICA

Manuel Blas Gallardo García^{1¶}, Damaris Mendoza Flores^{2‡}, Karelía Pauli Hechevarría^{3‡}.

RESUMEN

Las relaciones deletéreas de la nutrición (la desnutrición y la pobreza entre ellas), y sus influencias negativas sobre la inmunorregulación humana, condicionarán dificultades vitales en la respuesta del huésped a las agresiones humanas. Dichas relaciones son muy complejas y de difícil comprensión, y se investigan activamente hoy en día. También se investigan las relaciones perjudiciales de la desnutrición sobre las regulaciones del sistema inmunitario. La nutrición emerge entonces como un determinante fundamental y esencial de la salud de las personas ante la agresión. Por consiguiente, las relaciones deletéreas de la nutrición se convierten en un reto para la salud pública. **Gallardo García MB, Mendoza Flores D, Pauli Hechevarría K. Sobre las relaciones complejas entre la nutrición y la inmunidad: un reto para la salud pública. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2020;30(1 Supl 2):S7-S15. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.**

Palabras clave: *Nutrición / Inmunidad / Salud pública.*

INTRODUCCIÓN

“El sistema inmune es el barómetro más sensible del estado nutricional”

***Ranjit Kumar Chandra
Centro de Nutrición e Inmunología
Organización Mundial de la Salud***

La Inmunonutrición se ha constituido en la ciencia que estudia las relaciones que puedan existir entre el sistema inmune y la nutrición del sujeto, y hace hincapié en cómo los desequilibrios nutricionales (siempre en su doble vertiente: cantidad y calidad) afectan al sistema inmune, produciendo en consecuencia una respuesta inmunitaria alterada, muy compleja, y de difícil comprensión y explicación, de la respuesta reguladora inmunitaria.¹⁻²

¹ Médico, Especialista de Primer Grado en Medicina Interna y Medicina Intensiva. ² Licenciada en Nutrición.

³ Médico, Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.

[¶] Hospital Regional Universitario “Carlos Haya”. Universidad de Málaga. Málaga. España.

[‡] Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Santiago de Cuba. Cuba.

El sistema inmune no puede funcionar de forma óptima y correcta si existen déficits cuantitativos y/o cualitativos de los nutrientes.³⁻⁴ Menkel (1810) ya había observado en fecha temprana que en los niños desnutridos se producían alteraciones en el tejido linfóide y el timo, a la vez que se apreciaban deformaciones de los corpúsculos de Hassel.⁵⁻⁶

Los defectos nutricionales por exceso son también nefastos para el sistema inmune.⁷⁻⁸ De hecho, se tienen estudios en pacientes obesos que demuestran la depresión que ocurre en la inmunidad, y que se puede evidenciar por las cifras disminuidas de la IgG total en la saliva.⁹⁻¹⁰

Esta interrelación, compleja y difícil de comprender, entre la nutrición y la inmunidad se hace más evidente en muchas enfermedades crónicas que se desencadenan o se potencian con transgresiones de la conducta alimentaria (y que por lo tanto se podrían prevenir con una dieta apropiada) a través de la cronicidad de las deficiencias, los excesos, y los desequilibrios entre las distintas categorías de nutrientes, todas las cuales pueden producir alteraciones de los mecanismos de defensa inmunitarios (de difícil comprensión, y todavía confusos); y en la alteración de la estructura intestinal (uno de los sistemas, junto con el timo, más importante del sistema inmune), la que puede provocar estados malabsortivos, alteraciones de la motilidad intestinal, y translocación bacteriana, junto con otras alteraciones del sistema inmunitario.¹¹⁻¹²

Por todo lo anteriormente dicho, los síndromes de inmunodeficiencia nutricional adquirida (SIDAN) son muy frecuentes en el Tercer mundo (debido en primer lugar a la malnutrición primaria); mientras que en los países desarrollados lo son por causa de malnutrición secundaria (tras el diagnóstico de cáncer, trauma, y sepsis); hospitalizaciones prolongadas, trastornos alimentarios del tipo de la anorexia, la bulimia y la obesidad; la senectud, la actividad física excesiva, las restricciones alimentarias (como suele exacerbarse en ambientes como las modas, la farándula y las celebridades, el acondicionamiento físico y el deporte de alto rendimiento; las enfermedades crónicas no transmisibles como la Diabetes, e incluso el bajo peso al nacer y la prematuridad.¹³ La nutrición se convierte entonces en un determinante básico y fundamental para el funcionamiento armónico del sistema inmune en la defensa del huésped ante la agresión y la injuria.

Introduciendo conceptos fundamentales de la Inmunología y Nutrición

La propiedad fundamental del sistema inmunitario es la capacidad que ha adquirido de discriminar entre “sí mismo” y el “no uno mismo” (léase también “lo extraño”), de modo que las bacterias invasoras, las células malignas y extrañas, los gérmenes de todo tipo, los parásitos, los virus, y otros peligros para el huésped; puedan ser atacados, eliminados y removidos.¹⁴⁻¹⁵ Los seres superiores defienden constantemente su integridad biológica frente a las agresiones procedentes del exterior, como también las originadas dentro del propio organismo. De no ser así, morirían irremisiblemente.

La Inmunología, como disciplina médica que se ocupa del estudio de la génesis, desarrollo, maduración y actividad del sistema inmune y los distintos elementos componentes del mismo, se originó en primera instancia para investigar el por qué seres tan diminutos, que no eran visibles a simple vista, podían causar daños tan devastadores en la industria, la producción de alimentos, e incluso para la vida del ser humano.¹⁶ La Inmunología explica la persistencia y la propia existencia de los seres humanos como especie y como individuos, al describir los mecanismos involucrados en, y responsables de, el mantenimiento de la homeostasis biológica e inmunológica, así como los de defensa frente a la agresión medio ambiental. En definitiva, la Inmunología, como ciencia biológica que es, estudia todos los mecanismos fisiológicos de

defensa de la integridad del organismo que consisten esencialmente en la identificación del “yo” respecto de lo “extraño” (“ajeno”) como para causar la destrucción de este último.

La respuesta inmunológica del ser humano ante la agresión asombra con su diversidad, con su capacidad de responder, mediante estructuras preformadas, frente a una cantidad casi infinita de estímulos moleculares distintos.¹⁷⁻¹⁸ La especificidad exquisita de esta respuesta, y la memoria inmunológica sobre la que se erige, es el reflejo de mecanismos genéticos únicos. No en balde la elucidación de esta maquinaria molecular fue reconocida con el Premio Nobel de Medicina y Fisiología.¹⁹⁻²⁰

La respuesta inmune es también un ejemplo de la perfección de los sistemas de comunicación dentro de los procesos vitales. La respuesta inmune ante la agresión resulta de la actuación integrada de un gran número de mecanismos heterogéneos de defensa contra sustancias y agentes extraños. Toda sustancia extraña es denominada “antígeno”. Son precisamente los antígenos los que desencadenan en el organismo una respuesta en cascada de diversos eventos celulares que ponen en marcha los mecanismos de defensa celular, tisular y orgánica. Células y moléculas transportan, emiten y reciben información constantemente, lo que les permite actuar armónica y coherentemente en aras de un fin común: eliminar lo que ha alterado (está alterando) el “yo” biológico.

Cuando escapa a la regulación perfecta, la respuesta inmunológica puede convertirse en fuente de las denominadas enfermedades autoinmunes, que impactan prácticamente todos los rincones de economía.²² Asimismo, las células inmunitarias pueden sufrir transformaciones malignas durante su crecimiento, desarrollo y maduración, y proliferar descontroladamente, dando así lugar a los síndromes linfoproliferativos, dentro de los cuales las leucemias y los linfomas son los más frecuentes.²³

La capacidad de defensa inmune del organismo se adquiere antes de nacer, y madura y se consolida en los primeros años de vida. Por eso es conveniente hablar de una respuesta innata y otra adquirida.²⁴ Asimismo, en toda respuesta inmune se reconocerán tanto un componente celular como otro humoral.

La integridad de la piel y las mucosas, la secreción mucosa que resulta en líquidos especializados como las lágrimas, la diferenciación de los epitelios a modo de cilios, y una subpoblación altamente diferenciada de inmunoglobulinas (Ig) A, sostienen la primera línea de defensa contra la agresión.²⁶⁻²⁸ En esta respuesta innata también participan las proteínas del complemento, las citoquinas y otros mediadores de la inflamación, los macrófagos, y las células “asesinas” naturales.²⁹⁻³¹ También participan de la respuesta innata los microorganismos que asientan naturalmente en la piel y las mucosas (tales como los lactobacilos de Duderlein de la vagina que protegen a la mujer de las infecciones urinarias que puedan causar los coliformes arrastrados desde las márgenes del ano),³² y los que se albergan en el marco cólico.³³ Igualmente, en la respuesta inmune innata participan los sistemas de protección contra las especies reactivas de oxígeno (EROs) que se encargan de barrerlas y disponer de ellas en forma segura para evitar daños ulteriores a las estructuras celulares.³³⁻³⁴

La respuesta innata es inmediata, indiscriminada, fulminante y despiadada: en segundos (a lo sumo unos pocos minutos u horas) el agente extraño es inmovilizado por las secreciones que bañan la superficie de células y tejidos, reconocido por las células presentadoras de antígenos, rodeado de, y aislado por, las IgA, marcado para la destrucción por las proteínas del complemento y las citoquinas, y exterminado por las células “asesinas”. La inflamación local se despliega para evitar que la respuesta inmune se desborde fuera de los límites de la ruptura inicial, y así contenerla. Los fibroblastos y los macrófagos se encargan de eliminar los restos de

la respuesta y aseguran la cicatrización y reparación. Y ello ocurre de forma continua en el tiempo en todos los rincones del organismo.

En contraposición con la respuesta innata, existe una respuesta adquirida que suele depender de un delicado equilibrio entre los linfocitos B (quienes derivan del equivalente en los seres humanos de la ancestral *bursa* de Fabricio de las aves y regulan la inmunidad humoral y con ello, la producción y actividad de las inmunoglobulinas) y los linfocitos T (quienes se han formado en el timo y gobiernan la inmunidad celular).³⁵⁻³⁶ A su vez, los linfocitos T se dividen en varias subclases. De entre ellas caben mencionar los linfocitos CD4 (igualmente denominados como “*helpers*” o colaboradores), quienes reconocen los antígenos asociados al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) de clase 2, y que liberan citoquinas tras su maduración y activación, citoquinas que a su vez promueven la aparición, multiplicación y migración de los macrófagos, al mismo tiempo que interactúan con otras células inmune como los linfocitos B; y los linfocitos CD8 (citotóxicos y supresores/reguladores) que reconocen los antígenos asociados al CMH de clase 1, e intervienen en las reacciones de histocompatibilidad, incluidas la tolerancia a los eritrocitos vehiculados con las donaciones de sangre y las células presentes en los tejidos y órganos trasplantados.³⁷⁻⁴¹

La respuesta adquirida recurre a la memoria inmunológica del organismo para desencadenar la producción de inmunoglobulinas, y lograr así un enfrentamiento más abarcador de cara a la agresión, a la vez que determina cómo se inicia, y cómo se termina, el enfrentamiento al antígeno presentado.⁴²

Las inmunoglobulinas (también reconocidas en otros textos como los anticuerpos) son las moléculas más reconocibles de la respuesta inmune humoral.⁴³ Las Igs son proteínas altamente especializadas sintetizadas y producidas por los linfocitos B. Todas ellas disponen de una zona *Fab* (o también fracción absorbible) que interactúa con el antígeno específico, y una zona *Fc* (o fracción cristalizante) que es la que interactúa con los componentes del sistema de complemento y otros varios tipos celulares del sistema inmunitario. En virtud de la memoria inmunológica del organismo, las características del antígeno a enfrentar, y la intensidad, magnitud y extensión de la respuesta inmune, los linfocitos B se dedican a producir las Igs necesarias para la contención del daño.

De todo lo anteriormente dicho es inmediatamente que la integridad, funcionalidad y reactividad del sistema inmune, y la calidad de la respuesta inmune que se “monte” ante un antígeno, dependerán del estado nutricional del sujeto, y por extensión, de la calidad de la alimentación que él mismo siga.⁴⁴⁻⁴⁶ La integridad de las mucosas demanda de vitaminas A y E reconocidas por su capacidad antioxidante y promotora de la diferenciación celular y tisular. Asimismo, la dieta debe aportar cantidades suficientes de oligoelementos como el selenio y el zinc para la preservación de la actividad antioxidante de los sistemas barredores de EROs.⁴⁷

El tenor corporal de hierro también influye en la constancia de la respuesta inmune.⁴⁸⁻⁵² El hierro es esencial en la estructura y función de la hemoglobina: proteína altamente especializada en el transporte de gases. Los estados deficitarios de hierro repercuten en prácticamente todos los dominios de la economía, y el sistema inmune no sería la excepción que confirme la vigencia de la regla. La anemia ferripriva se asocia muchas veces con compromiso de la respuesta inmune, y un riesgo mayor de infecciones microbianas.⁴⁸⁻⁵²

Una afluencia continua de proteínas de alto valor biológico (esto es: ricas en aminoácidos esenciales) contribuye eficazmente a la síntesis de Igs. El aporte de fibra dietética soluble sostiene la actividad fermentativa de la biota intestinal, y con ello, el papel de la misma como una de las principales barreras naturales de inmunidad. La vitamina C vehiculada por vegetales y frutas frescas actúa como un poderoso antioxidante natural. No se pretende agotar la lista de

nutrientes con funciones inmunitarias. Virtualmente todos los nutrientes conocidos participan en la respuesta inmune del organismo.⁴⁴⁻⁴⁶

En este punto hay que hacer una distinción especial con la glutamina (Gln). La Gln es un aminoácido que se vuelve esencial durante la respuesta a la agresión y el “montaje” de una respuesta inmune óptima por cuanto es el sustrato obligado de células especializadas como los linfocitos, los enterocitos, los colonocitos, y los fibroblastos como molécula donadora simultánea de átomos de carbono y nitrógeno para subpoblaciones celulares en rápido crecimiento y desarrollo.⁵³

Por otro lado, no se puede pasar por alto que el intestino delgado alberga en su submucosa, a nivel de las placas de Peyer, el 80 % de las células inmunocompetentes del organismo.⁵⁴⁻⁵⁵ La integridad y funcionalidad del intestino delgado solo puede ser mantenida mediante el aporte de nutrientes a través de la luz intestinal. Un intestino desnutrido inicia una contrarrespuesta que anula la capacidad del organismo de defenderse exitosamente frente a la agresión, a la vez que coloca al sujeto en riesgo de translocación bacteriana, sepsis, y falla de órganos.

No es de extrañar entonces que la desnutrición se acompañe de compromiso, depleción e incluso supresión de la respuesta inmune, a la vez que de disrupción de la actividad del sistema inmune. Ningún grupo vital, ni ninguna región de este mundo, escapan a la desnutrición. En los países del Tercer Mundo la desnutrición se ceba peligrosamente en las poblaciones que determinan el recambio demográfico y el capital humano e intelectual, como los niños, las niñas, las mujeres en edad fértil, las embarazadas, y las mujeres que lactan.⁵⁶⁻⁵⁷ La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha lanzado varios paradigmas, como el del “hambre oculta”, para recordarles a todos que, debajo de un niño obeso, subyacen deficiencias micronutrimientales importantes como los estados deficitarios de hierro, iodo, zinc y vitamina A. Según la propia OMS, casi la mitad de los niños con edades entre 0 – 2 años de edad sufre de anemia y estados deficitarios de hierro. De acuerdo con “Médicos sin Fronteras”, cada año entre 3 y 5 millones de niños menores de 6 años mueren de/por desnutrición.

En las sociedades industrializadas, la desnutrición se enseñorea con las personas en situación de calle, los que siguen conductas adictivas, los ancianos, los agobiados por innumerables comorbilidades crónicas, y los hospitalizados.⁵⁸ En el medio hospitalario, la desnutrición afecta a uno de cada 2 enfermos, y es un predictor poderoso e importante de fracasos terapéuticos, complicaciones adicionales, infecciones nosocomiales, mortalidad sobreañadida y encarecimiento de los costos.⁵⁹

La actuación frente a los trastornos nutricionales que suelen aquejar a una población humana en particular requiere de concertación, interdisciplinaridad y voluntad. Los grupos vulnerables de las poblaciones, comunidades y países deben ser protegidos mediante la concertación de esfuerzos públicos y privados, gubernamentales y no gubernamentales, que resulten en la satisfacción permanente y continua en el tiempo de los requerimientos nutrimentales diarios. En el ámbito hospitalario, se deben implementar estrategias para la identificación temprana y el tratamiento oportuno de la desnutrición presente en el enfermo, sobre todo si tiene ante sí tratamientos dilatados en el tiempo como la hemodiálisis, la citorreducción tumoral y la rehabilitación neuromotora. El soporte nutricional (SN) debe ser parte integral del cuidado médico y quirúrgico que se le brinda al enfermo durante el *continuum of care* que implique la enfermedad. Los objetivos del SN pueden expandirse para aportar nutrientes capaces de modular determinados aspectos de la respuesta inmune, originando así (y sustentando el paradigma de la Inmunonutrición).⁶⁰

CONCLUSIONES

La pandemia desatada por la Covid-19 ha vuelto a poner sobre el tapete el eterno debate entre inmunidad y nutrición. La desnutrición ha sido un predictor adicional del fracaso en el enfrentamiento a la pandemia y la elevada mortalidad observada en estratos demográficos como los mayores de 60 años, y los que aquejan comorbilidades. Se reconoce ahora que la desnutrición en cualquier variante y escenario sigue siendo un problema grave y serio de salud pública. Los esfuerzos entonces no serán pocos para contenerla, aminorar sus efectos deletéreos, y eventualmente prevenirla. Las acciones correctivas y preventivas que se emprendan en tal sentido resultarán en beneficios para la integridad del sistema inmunitario, y la capacidad de respuesta y defensa del organismo ante la agresión (incluida la infección por el virus SARS Cov-2), trayendo consigo un mejor estado de salud y un mayor calidad de vida de las personas, las poblaciones, las comunidades y los países.

“El alimento es medicamento, por ello, haz que tu alimento sea tu primer medicamento”.
Hipócrates (460 – 377 antes de Cristo)

SUMMARY

*The deleterious relationships of nutrition (malnutrition and poverty among them), and their negative influences upon human immunoregulation, will condition vital difficulties in the host's response to human aggressions. Such relationships are extremely complex and difficult in their grasping, and are today the subject of active research. The harmful repercussions of malnutrition upon the regulation of the activity of the immune system are also actively investigated. Nutrition then emerges as a fundamental and essential determinant of the individuals in the face of aggression. Hence, deleterious relationships of nutrition are becoming a challenge to public health. **Gallardo García MB, Mendoza Flores D, Paulí Hechevarría K.** On the complex relationships between nutrition and immunity: a challenge to public health. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2020;30(1 Supl 2):S7-S15. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Subject headings: Nutrition / Immunity / Public health.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calder PC. Immunonutrition. *BMJ Brit Med J* 2003;327(7407):117-8.
2. Grimble RF. Immunonutrition. *Curr Op Gastroenterol* 2005;21:216-22.
3. Childs CE, Calder PC, Miles EA. Diet and immune function. *Nutrients* 2019;11(8):1933-1933. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/8/1933>. Fecha de última visita: 6 de Febrero del 2020.
4. Marcos A, Nova E, Montero A. Changes in the immune system are conditioned by nutrition. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(1 Suppl):S66-S69.
5. Beisel WR. History of nutritional immunology: Introduction and overview. *J Nutr* 1992;122:591-6.
6. Jackson CM. The effects of inanition and malnutrition upon growth and structure. Blakiston's Sons & Co. Philadelphia, PA: 1925.
7. Lamas O, Marti A, Martinez JA. Obesity and immunocompetence. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(3 Suppl):S42-S45.

8. de Heredia FP, Gómez-Martínez S, Marcos A. Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc* 2012;71:332-8.
9. Pallaro A, Barbeito S, Taberner P, Marino P, Franchello A, Strasnoy I; *et al.* Total salivary IgA, serum C3c and IgA in obese school children. *J Nutr Biochem* 2002;13:539-42.
10. Perez MM, Pessoa JS, Ciamponi AL, Diniz MB, Santos MTBR, de Oliveira Alves HH; *et al.* Correlation of salivary immunoglobulin A with Body Mass Index and fat percentage in overweight/obese children. *J Appl Oral Sci* 2019;27:e20180088-e20180088. Disponible en: <https://www.revistas.usp.br/jaos/article/view/158408>. Fecha de última visita: 8 de Febrero del 2020.
11. Alwarawrah Y, Kiernan K, MacIver NJ. Changes in nutritional status impact immune cell metabolism and function. *Front Immunol* 2018;9:1055-1055. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01055/full>. Fecha de última visita: 8 de Febrero del 2020.
12. Zmora N, Bashiardes S, Levy M, Elinav E. The role of the immune system in metabolic health and disease. *Cell Metab* 2017;25:506-21.
13. Beisel WR, Friis H. Nutritionally acquired immune deficiency syndromes. *Micronutrients and HIV infection* 2002;1:23-42. Disponible en: http://soh.iuums.ac.ir/uploads/32_282_90_3.pdf#page=40. Fecha de última visita: 8 de Febrero del 2020.
14. van Parijs L, Abbas AK. Homeostasis and self-tolerance in the immune system: Turning lymphocytes off. *Science* 1998;280(5361):243-8.
15. Goodnow CC, Sprent J, de St Groth BF, Vinuesa CG. Cellular and genetic mechanisms of self-tolerance and autoimmunity. *Nature* 2005;435(7042):590-7.
16. Rijkers GT, Damoiseaux JG, Hooijkaas H. Medical immunology: Two-way bridge connecting bench and bedside. *Immunol Lett* 2014;162:127-33.
17. Honjo T, Habu S. Origin of immune diversity: genetic variation and selection. *Ann Rev Biochem* 1985;54:803-30.
18. Westra ER, Sünderhauf D, Landsberger M, Buckling A. Mechanisms and consequences of diversity-generating immune strategies. *Nature Rev Immunol* 2017;17:719-28.
19. Porter RR. Lecture for the Nobel Prize for physiology or medicine 1972: Structural studies of immunoglobulins. *Scand J Immunol* 1991;34:381-9.
20. Tonegawa S. The Nobel Lecture: Somatic generation of immune diversity. *Angewandte Chemie Int [English Edition]* 1988;27:1028-39.
21. Atlan H, Cohen IR. Immune information, self-organization and meaning. *Int Immunol* 1998;10:711-7.
22. Smith DA, Germolec DR. Introduction to immunology and autoimmunity. *Environ Health Persp* 1999;107(5 Suppl):S661-S665.
23. Ureshino H, Shindo T, Kimura S. Role of cancer immunology in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia Res* 2020;88:106273-106273. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145212619307180>. Fecha de última visita: 10 de Junio del 2020.
24. Netea MG, Schlitzer A, Placek K, Joosten LA, Schultze JL. Innate and adaptive immune memory: An evolutionary continuum in the host's response to pathogens. *Cell Host Microbe* 2019;25:13-26.
25. Lau CM, Adams NM, Geary CD, Weizman OE, Rapp M, Pritykin Y; *et al.* Epigenetic control of innate and adaptive immune memory. *Nature Immunol* 2018;19:963-72.
26. Tosi MF. Innate immune responses to infection. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:241-9.

27. Vivier E, Malissen B. Innate and adaptive immunity: Specificities and signaling hierarchies revisited. *Nature Immunol* 2005;6:17-21.
28. Quaresma JAS. Organization of the skin immune system and compartmentalized immune responses in infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 2019;32(4):e00034-18-e00034-18. Disponible en: <https://cmr.asm.org/content/32/4/e00034-18.abstract>. Fecha de última visita: 11 de Febrero del 2020.
29. Gasque P. Complement: A unique innate immune sensor for danger signals. *Mol Immunol* 2004;41:1089-98.
30. Lubbers R, van Essen MF, van Kooten C, Trouw LA. Production of complement components by cells of the immune system. *Clin Exp Immunol* 2017;188:183-94.
31. Biron CA, Nguyen KB, Pien GC. Innate immune responses to LCMV infections: Natural killer cells and cytokines. En: *Arenaviruses II* [Editores: Biron CA, Nguyen KB, Pien GC]. Springer [Berlin, Heidelberg]: (2002). pp. 7-27.
32. Valenti P, Rosa L, Capobianco D, Lepanto MS, Schiavi E, Cutone A; *et al.* Role of lactobacilli and lactoferrin in the mucosal cervicovaginal defense. *Front Immunol* 2018;9:376-376. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00376/full>. Fecha de última visita: 11 de Febrero del 2020.
33. Thaiss CA, Levy M, Suez J, Elinav E. The interplay between the innate immune system and the microbiota. *Curr Op Immunol* 2014;26:41-8.
34. Fialkow L, Wang Y, Downey GP. Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function. *Free Rad Biol Med* 2007;42:153-64.
35. Cooper MD, Alder MN. The evolution of adaptive immune systems. *Cell* 2006;124:815-22.
36. Braciale TJ, Sun J, Kim TS. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. *Nature Rev Immunol* 2012;12:295-305.
37. Reinherz EL, Schlossman SF. The differentiation and function of human T lymphocytes. *Cell* 1980;19:821-7.
38. Hawkins ED, Turner ML, Wellard CJ, Zhou JHS, Dowling MR, Hodgkin PD. Quantal and graded stimulation of B lymphocytes as alternative strategies for regulating adaptive immune responses. *Nature Comm* 2013;4:1-10.
39. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996;383(6603):787-93.
40. Dorf ME, Benacerraf B. Suppressor cells and immunoregulation. *Ann Rev Immunol* 1984;2:127-57.
41. Sun JC, Beilke JN, Lanier LL. Adaptive immune features of natural killer cells. *Nature* 2009;457(7229):557-61.
42. Rosenblum MD, Way SS, Abbas AK. Regulatory T cell memory. *Nature Rev Immunol* 2016;16(2):90-101. Disponible en: <http://doi:10.1038/nri.2015.1>. Fecha de última visita: 12 de Febrero del 2020.
43. Virella G. Biosynthesis, metabolism and biological properties of immunoglobulins. *Med Immunol* 2007;6:65-72.
44. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab* 2007;51:301-23.
45. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Brit J Nutr* 2007;98(1 Suppl):S29-S35.
46. Hughes DA. Antioxidant vitamins and immune function. En: *Nutrition and immune function* [Editores: Calder PC, Field CJ, Gill HS]. New York: 2002. pp, 171-191.

47. Bhaskaram P. Micronutrient malnutrition, infection, and immunity: An overview. *Nutrition Rev* 2002;60(5 Suppl):S40-S45.
48. Gorelik B, López L, Roussos A, Toniatti M. Impacto de la anemia por deficiencia de hierro en la salud materno-fetal [Revisión]. *Actualización Nutrición* 2018;19:127-32.
49. Gallardo F, Gallardo MB, Cabra MJ, Curiel E, Arias MD, Muñoz, Aragon C. Nutrición y anemias en pacientes graves. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2010;25:99-106.
50. Gallardo-García MB, Gallardo-Pedrajas F, Cabra Bellido MJ, Sánchez Gallegos P. Efecto de las alteraciones deletéreas de las anemias en la inmunorregulación humana. *Hematol Mex* 2017;18:68-84.
51. Gallardo F, Gallardo MB, Ramírez G, Atencia J, Fernández S, Lebrón M. Alteraciones inmunológicas en pacientes anémicos. *Inmunología* 2008;27:57-62.
52. Gallardo García MB. Fisiopatología del metabolismo del hierro y su repercusión clínica. Alteraciones hematológicas, inmunológicas y nutricionales que ocasionan enfermedades humanas. Editorial EAE Académica Española. Madrid: 2015. ISBN: 978-3-659-09407-1.
53. Cruzat V, Macedo Rogero M, Keane N, Curi R, Newsholme P. Glutamine: Metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. *Nutrients* 2018;10(11):1564-1564. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/11/1564>. Fecha de última visita: 14 de Febrero del 2020.
54. MacDonald TT. The mucosal immune system. *Parasite Immunol* 2003;25:235-46.
55. Doe WF. The intestinal immune system. *Gut* 1989;30:1679-85.
56. Rytter MJH, Kolte L, Briend A, Friis H, Christensen VB. The immune system in children with malnutrition- A systematic review. *PloS One* 2014;9(8):e105017-e105017. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0105017>. Fecha de última visita: 20 de Febrero del 2020.
57. Hughes S, Kelly P. Interactions of malnutrition and immune impairment, with specific reference to immunity against parasites. *Parasite Immunol* 2006;28:577-88.
58. Farber MO, Mannix ET. Tissue wasting in patients with chronic obstructive pulmonary disease, the acquired immune deficiency syndrome, and congestive heart failure. *Neurol Clin* 2000;18:245-62.
59. Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, Horiguchi H, Brakenridge SC, Gardner A; *et al.* Chronic critical illness and the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome. *Front Immunol* 2018;9:1511-1511. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01511>. Fecha de última visita: 20 de Febrero del 2020.
60. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients* 2020;12(4):1181-1181. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/1181>. Fecha de última visita: 21 de Junio del 2020.