

# INMUNONUTRICIÓN: PRIMERA PARTE

ÚRSULA CRABTREE, N.D.<sup>1</sup>

## RESUMEN

El campo de la inmunonutrición es relativamente nuevo y está siendo estudiado a nivel mundial por su gran aplicabilidad en la medicina. Se denomina resistencia específica o inmunidad a la capacidad del cuerpo humano para defenderse contra agentes invasores específicos, como bacterias, toxinas, virus y tejidos extraños; y se define estrés oxidativo como una situación en la que existe tanto un aumento en la velocidad de generación de especies reactivas del oxígeno como una disminución de los sistemas de defensa del organismo. La desnutrición calórica y proteica, que incluye también, invariablemente, la privación de vitaminas y minerales, puede causar una desnutrición primaria relacionada con la atrofia de órganos linfoides, lo cual conduce al desarrollo de infecciones oportunistas. Para poder entender el efecto de los farmaconutrientes en el tubo digestivo y en el sistema inmunitario, hay que entender las bases fisiológicas de la inmunonutrición, lo cual requiere la integración de procesos de regulación a nivel del intestino.

*Palabras claves: Inmunología, Nutrición, Inmunonutrición, Niños*

## INTRODUCCIÓN

El campo de la inmunonutrición es relativamente nuevo y está siendo estudiado a nivel mundial por su gran aplicabilidad en la medicina; sin embargo, falta aún mucho por conocer y descubrir acerca de ventajas y limitaciones, que tienen en el tratamiento del paciente pediátrico los inmunonutrientes o dietas inmunoestimuladoras<sup>1,2</sup>.

## FISIOLOGÍA BÁSICA DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Se denomina resistencia específica o inmunidad a la capacidad del cuerpo humano para defenderse contra

<sup>1</sup>Licenciada en Nutrición del Instituto Politécnico Nacional de México  
Especialista en Nutrición Clínico Pediátrica del Hospital Infantil de México.

Recibido para publicación: enero 15, 2010  
Aceptado para publicación: octubre 15, 2010

## SUMMARY

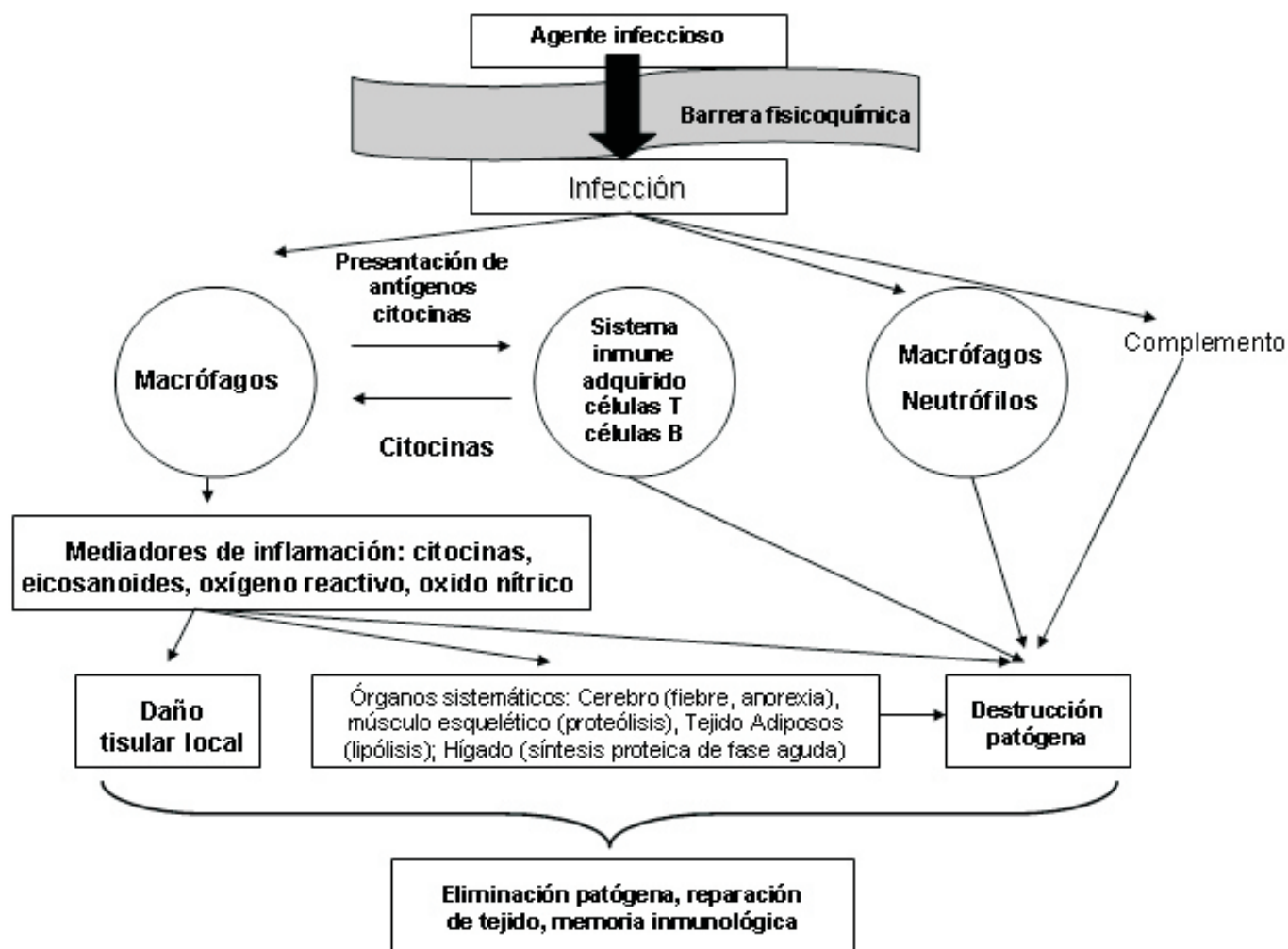
The field of immunonutrition is relatively new and is being studied worldwide for its wide applicability in medicine. It is called the specific resistance or immunity to the human body's ability to defend against specific invaders such as bacteria, toxins, viruses and foreign tissue, and oxidative stress is defined as a situation in which there is both an increase in the rate of generation of reactive oxygen species as a decrease in the body's defense systems. Caloric and protein malnutrition, which also includes invariably deprived of vitamins and minerals can cause malnutrition-related primary lymphoid organ atrophy, leading to the development of opportunistic infections. To understand the effect of pharmacology and nutrients in the digestive tract and immune system, one must understand the physiological basis of immunonutrition, which requires the integration of regulatory processes in the intestine.

*Key words: Immunology, Nutrition, Immunonutrition, Children*

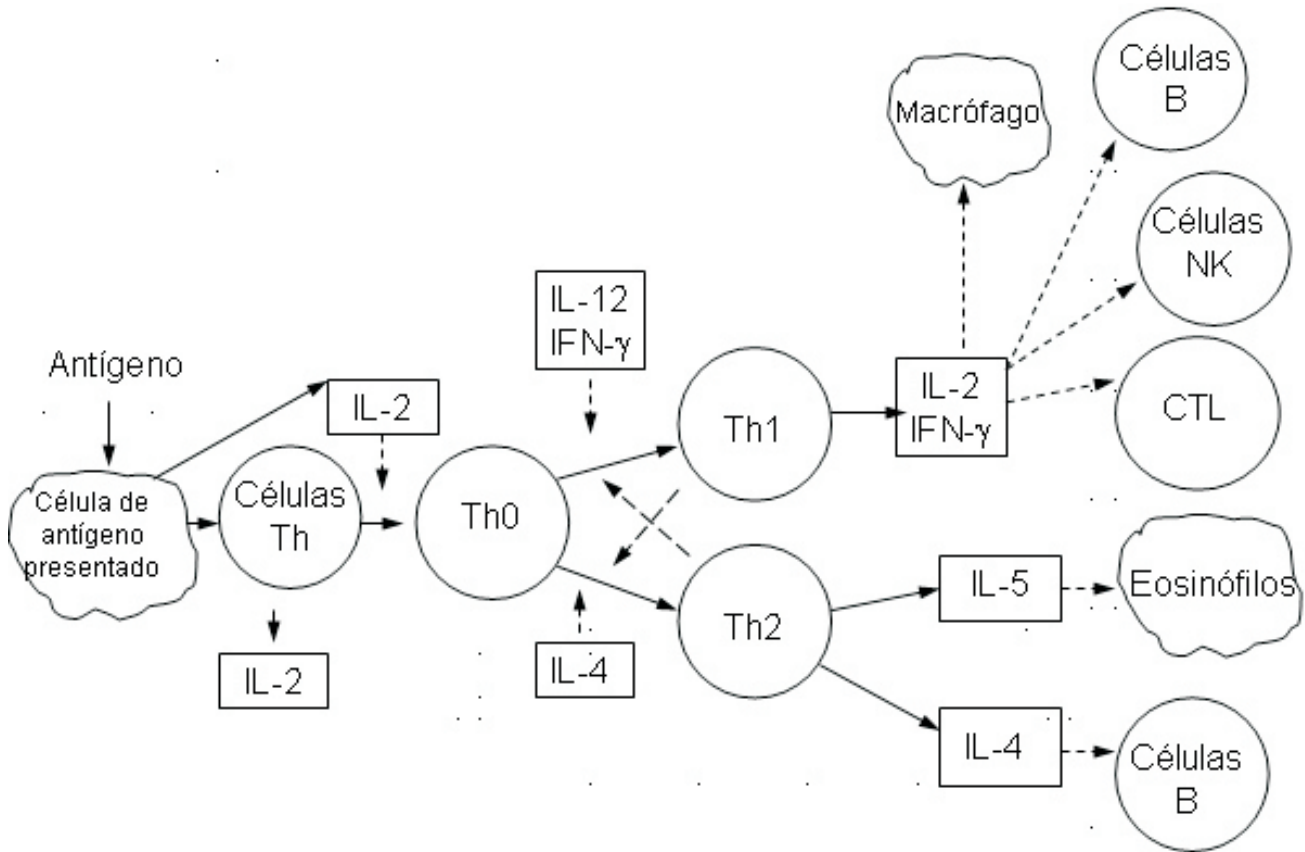
agentes invasores específicos, como bacterias, toxinas, virus y tejidos extraños. Los antígenos son las sustancias que el organismo reconoce como extrañas y que provocan respuestas inmunitarias específicas<sup>3</sup>. Los linfocitos T y B son células que adquieren inmunocompetencia, es decir, la capacidad de llevar a cabo respuestas inmunitarias ante los estímulos apropiados. Antes de que las células T salgan del timo y las células B de la médula ósea, adquieren diversas proteínas de superficie características. Algunas de éstas funcionan como receptores de antígenos que son moléculas capaces de reconocer antígenos específicos, como son la CD4+ y CD8+, por lo que las células T se distinguen por T4 y T8<sup>4</sup>. Por otra parte las citocinas son pequeñas hormonas proteicas que estimulan o inhiben muchas funciones celulares normales como crecimiento y la diferenciación. Los linfocitos son células presentadoras de antígenos que secretan citocinas, al igual que los fibroblastos, las células endoteliales, renales, monocitos, macrófagos y hepatocitos<sup>3,5</sup>. Existen múltiples citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y otras llamadas

interleucinas, como la IL-1 o IL-6, que se liberan inmediatamente después de que se produce una lesión tisular de cualquier etiología y se consideran "proinflamatorias", mientras que otras (IL-10, IL-13) tienen efecto contrario. Hay interleucinas con funciones muy concretas, como la IL-8 que madura los polimorfonucleares y actúa como una quimocina y la IL-5 que realiza una acción similar sobre los eosinófilos. Otras interleucinas se comportan como factores de crecimiento celular sobre líneas específicas como eritrocitos (IL-9), polimorfo nucleares (IL-8), eosinófilos (IL-5), linfocitos B (IL-4 e IL-13), macrófagos (IL-10) plaquetas (IL-11) o sobre células variadas (IL-3 e IL-15). La IL-4 está relacionada con la atopia porque favorece la síntesis de IgE. La IL-12 es un potente inductor de la síntesis de interferón gamma

(IFN $\gamma$ ) y promueve la respuesta celular tardía; además interviene en la defensa frente a virus y gérmenes intracelulares<sup>5</sup>. En los últimos años, una gran evidencia se ha acumulado, sugiriendo la existencia de una polarización funcional en la respuesta de las células T CD4+ basado en su perfil de secreción de citocinas. Por un lado, un grupo de células T ayudantes de tipo 1 (Th1) producen INF $\gamma$ , IL-2 y factor de necrosis tumoral beta (TNF- $\beta$ ) los cuales activan macrófagos y son responsables de la inmunidad celular mediada por células. En contraste, otro grupo de las células T, las de tipo 2 (Th2), producen IL-4, IL-5, IL-10, e IL-13, las cuales son responsables de una fuerte respuesta por anticuerpos e inhiben muchas de las funciones del macrófago<sup>6</sup>.



Adaptado de: Calder PC. Immunological Parameters: What Do they mean? Journal of Nutrition 2007; 137,3S: 773S-780S



Adaptado de: Calder PC. Immunological Parameters: What Do they mean? Journal of Nutrition 2007; 137,3S: 773S-780S

## ESTRÉS OXIDATIVO

Se define como una situación en la que existe tanto un aumento en la velocidad de generación de especies reactivas del oxígeno (EROs) como una disminución de los sistemas de defensa del organismo. Es en esta situación de estrés oxidativo se manifiestan por las lesiones que producen los radicales libres. Estos reaccionan químicamente con lípidos, proteínas, carbohidratos y ADN al interior de las células, desencadenando un daño irreversible que, si es muy extenso, puede llevar a la muerte celular<sup>7</sup>. En condiciones normales, para contrarrestar los efectos de las EROs, el organismo cuenta con un eficiente sistema antioxidante endógeno, que es capaz de mantener en equilibrio la tasa de formación y la tasa de eliminación de las EROs y el resto de los radicales libres<sup>7</sup>. Los antioxidantes son sustancias capaces de reducir la tasa global de EROs, mediante la inhibición del proceso oxidativo realizando su labor protectora a través de diversos mecanismos:

Neutralizando los radicales libres

Disminuyendo la formación de radicales libres

Uniéndose a metales pesados que podrían oxidarse generando EROs

Reparando el daño cometido en los tejidos blanco destruyendo las moléculas blanco y reemplazándolas por otras<sup>8</sup>.

En el sistema antioxidante del organismo intervienen diferentes mecanismos en los que pueden participar tanto componentes de origen endógeno como exógeno, y que funcionan interactuando de manera sinérgica<sup>7,8</sup>.

La deficiencia de aminoácidos esenciales como triptófano, arginina, tirosina, valina, cisteína, isoleucina, puede comprometer el funcionamiento de los sistemas enzimáticos involucrados en el estrés oxidativo. Mientras que el exceso de aluminio, cadmio,

**Tabla 1**  
Clasificación de los antioxidantes<sup>8</sup>

Exógenos	Endógenos	Cofactores
Vitamina E	Glutación	Cobre
Vitamina C	Coenzima Q	Zinc
Betacaroteno	Acido tióctico	Manganeso
Flavonoides	Enzimas: superóxido dismutasa	Hierro
	Catalasa	
	Glutación peroxidasa	
Licopeno		Selenio

romo, plomo, yodo, mercurio, torio, vanadio, sílice, titanio, manganeso, puede provocar aumento de la concentración de EROs. Las enzimas super óxido dismutasa, glutación peroxidasa y la catalasa protegen al organismo de los excesos de los radicales libres de oxígeno. Para que estas enzimas actúen requieren de la presencia de los iones zinc, cobre, manganeso y selenio en la siguiente reacción<sup>9</sup>:

- (anión superóxido) + SOD +Zn, Cu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Peróxido de hidrógeno)

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Catalasa O + H<sub>2</sub>O

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Glutación Peroxidasa + Se (a nivel de membrana) o Mn (a nivel de mitocondria) + Glutación Reducido 2 H<sub>2</sub>O + GSSG (glutación oxidado)

Estos pasos son fundamentales para evitar que el peróxido de hidrógeno por la Reacción de Fenton forme radicales hidroxilos (OH), que son los que más daño causan a los tejidos<sup>9</sup>.

## DESNUTRICIÓN E INMUNOSUPRESIÓN

La desnutrición calórica y proteica, que incluye también, invariablemente, la privación de vitaminas y minerales, puede causar una desnutrición primaria relacionada con la atrofia de órganos linfoides, lo cual conduce al desarrollo de infecciones oportunistas. Estudios epidemiológicos han confirmado una observación histórica de que los episodios de hambruna y peste, desnutrición e infecciones, son aditivas y sinérgicas, las unas a las otras<sup>10</sup>. La tuberculosis es el ejemplo clásico de dicho fenómeno; la distribución mundial de la enfermedad coincide perfectamente con la de la pobreza (y desnutrición, en consecuencia). La desnutrición se acompaña de inmunodeficiencia desde

etapas muy tempranas de tal suerte que mediciones del estado de inmunocompetencia (anergia y cuenta total de células T) son consideradas como indicadores muy sensibles del estado nutricional del paciente. La desnutrición afecta el curso y respuesta a los procesos infecciosos, a las vacunas y a muchos otros aspectos de la respuesta inmune humana<sup>10</sup>. La desnutrición proteica (DNTP) y la desnutrición proteico energética (DNTPE) son las formas más graves de desnutrición. Sin embargo, estados de déficit específicos de otros nutrientes, por ejemplo, oligoelementos y vitaminas, pueden trastornar de igual manera al sistema inmunológico. La desnutrición proteica, reduce la producción de citocinas por los Th2 en el GALT, lo que altera la producción de receptores glucoproteicos de membrana de las células epiteliales intestinales, de IgA y de moco, con los que se incrementa el riesgo de proliferación bacteriana e incrementa la susceptibilidad a las infecciones parasitarias<sup>11</sup>. La migración de neutrófilos se encuentra retardada (debido a una reducción en la expresión de moléculas de adherencia CD11 y CD18 en los leucocitos polimorfonucleares lo cual dificulta las interacciones entre dichas células y los endotelocitos, y por tanto, su migración extravascular hacia los sitios de invasión bacteriana), la actividad bactericida y lítica de las células naturalmente asesinas (*natural killer cells*) se encuentran reducidas y también existe un desbalance entre los diferentes subtipos de células T. Todos los fenómenos descritos contribuyen a aumentar la susceptibilidad a infecciones invasivas por gérmenes (habitualmente no patógenos) nativos (o colonizadores) del tubo digestivo<sup>12</sup>. La redundancia tautológica de que todo déficit de proteínas reduce necesariamente la producción de todos los productos proteicos endógenos no es sostenida por la evidencia

experimental del paciente desnutrido. La desnutrición grave atenúa la respuesta de fase aguda y la producción de interferón- $\gamma$ , en tanto que son sobre producidos otros tipos de compuestos proinflamatorios y subtipos de células T<sup>13</sup>. El estado catabólico inducido por las infecciones impone una estricta demanda de aminoácidos como la arginina y la glutamina, que promueven un balance de nitrógeno positivo, la proliferación celular, la reproducción de células T y el desarrollo de las defensas del hospedero contra los agentes infecciosos. Ambos aminoácidos son tomados de las proteínas constitutivas del tubo digestivo, lo cual debilita la estructura anatómica y funcional del tubo digestivo, y facilita la translocación bacteriana, lo que perpetúa la respuesta inflamatoria sistémica y el proceso catabólico. En el ser humano la deficiencia proteica selectiva, sin la existencia concomitante de otras deficiencias nutricias (ácidos grasos y micronutrientes) resulta altamente improbable<sup>14,15</sup>. Por definición, los ácidos grasos esenciales, linoleico y alfa linoleico, no pueden ser sintetizados por los mamíferos y por tanto deben ser obtenidos de la dieta. El ácido linoleico puede ser obtenido de grasas vegetales y animales, el alfa linoleico solo es de origen vegetal. Durante la edad pediátrica, en muchas partes del mundo, el acceso a las grasas en la dieta, distintas a las de la leche de vaca, es muy limitado, por lo que la prevalencia del déficit de estos nutrientes es alta<sup>16</sup>. Los ácidos grasos poliinsaturados n-3 (PUFAs), ácido eicosapentanoico, y el ácido docosahexanoico (DHC), que son sintetizados a partir del ácido alfa linoleico, u obtenidos del aceite de pescado, tienen efectos supresivos sobre la proliferación linfocitaria en respuesta a los mitógenos y pueden mejorar la responsividad de las células T en los pacientes neonatos prematuros, ante diferentes estímulos, reforzando la respuesta inmune humoral<sup>17</sup>. Actualmente se reconocen muchos otros microelementos o micronutrientes que son esenciales para la función inmunitaria. La Vitamina A (retinol), cuya deficiencia afecta a más de cien millones de personas en el mundo, tiene funciones básicas en la respuesta inmunitaria a través de mantener la integridad de la barrera y diferenciación celular de los epitelios respiratorio y enteral; en los pacientes con deficiencia de esta vitamina los episodios de diarrea infecciosa y de infecciones del tracto respiratorio son más frecuentes y graves, además de que dichos niños tiene pobre respuesta humoral a la estimulación con las vacunas habituales<sup>18</sup>. La Vitamina C (ácido ascórbico) en condiciones normales se encuentra en grandes concentraciones

intraleucocitarias, cuando éstas bajan, se asocian a una pobre respuesta inmune, además de un mayor riesgo de infecciones del tracto respiratorio superior, cáncer y riesgo cardiovascular en la edad adulta<sup>19</sup>. La Vitamina D (colecalfiferol) tiene receptores en muchas células inmunológicas. Su deficiencia se asocia a una depresión de la función macrofágica y a una hipersensibilidad tardía alterada (Griffin DE. Immunologic abnormalities accompanying acute and chronic viral infections. *Rev Infect Dis* 1991, 13 (suppl 1): s129-s135). La Vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) en cantidades deficientes ha sido asociada a una disminución de la relación de linfocitos CD4/CD8, falta de responsividad a estímulos mitógenos, escasa producción de anticuerpos y sobre producción de radicales libres de oxígeno<sup>19</sup>. De los llamados micronutrientes, o elementos traza, el Selenio es uno de los más importantes y cuyo déficit se asocia a múltiples alteraciones inmunológicas e inflamatorias. Por ejemplo, balancea el sistema redox celular y suprime la inflamación al participar en diversos procesos antioxidantes, además de participar directamente en la regulación de otros receptores no menos importantes, como el receptor de glucocorticoides, la proteína activadora-1 y del efector central de la respuesta inflamatoria, el factor nuclear  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ). Esto le permite regular la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias y mejora la proliferación y diferenciación de las células T. Por otra parte, en situación de deficiencia de este elemento se ha demostrado que los virus como Coxsackie e Influenza mutan más rápidamente, dificultando su erradicación de los sitios de infección<sup>20</sup>. El Zinc, al igual que el Selenio, es cofactor de más de 100 enzimas involucradas en innumerables procesos inmunológicos y metabólicos. En presencia de concentraciones normales de Zinc, la relación de linfocitos CD4/CD8 mejora (aumento de los Cd4+). Por otra parte, su deficiencia ha sido asociada a una inmunidad celular alterada lo que a su vez, ha sido asociado también a mayor número de bacteriemias, días de hospitalización, duración de las diarreas y mayor número de infecciones respiratorias intrahospitalarias, así como a un mayor estrés oxidativo. Finalmente, el Hierro, cuando se encuentra en concentraciones deficientes se ha asociado a un deterioro de la inmunidad mediada celularmente, en particular de la función de neutrófilos y células naturalmente asesinas<sup>21</sup>.

## B A S E S F I S I O L Ó G I C A S D E I M M U N O N U T R I C I Ó N

Para poder entender el efecto de los farmaconutrientes en el tubo digestivo y en el sistema inmunitario, debemos entender las bases fisiológicas de la inmunonutrición, lo cual requiere la integración de procesos de regulación a nivel del intestino. El intestino es el órgano inmunitario más grande del cuerpo, ya que contiene el 65% del tejido inmunitario y más del 80% de las células productoras de inmunoglobulinas. Por tal motivo, este se ha convertido en un punto clave de la atención médica hospitalaria, especialmente en las unidades de cuidados intensivos, ya que se ha observado que la forma en que se utiliza el apoyo nutricional, tiene influencias importantes sobre el pronóstico del paciente<sup>22</sup>. El sistema de inmunidad de los intestinos tiene características distintas de las del sistema inmunitario general. El tejido linfático asociado al intestino (“*gut association lymphatic tissue*”: GALT) contiene inmunocitos especializados, como linfocitos T intraepiteliales y las células epiteliales presentadoras de antígenos, que no se encuentran en otros tejidos. A diferencia del sistema inmunitario general, la respuesta inflamatoria debe ser limitada o regulada localmente por el intestino. La respuesta inflamatoria de las células T parece ser controlada por la activación de una subpoblación de CD8 reguladoras que es única en el sistema inmunitario de las mucosas<sup>22</sup>. En una persona que se alimenta normalmente, el intestino sano actúa como un portal de entrada al cuerpo, convirtiéndose en un procesador de antígenos, liberando una cantidad controlada de células B y T maduras así como una respuesta inflamatoria generalizada iniciada por citocinas proinflamatorias, interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que conducen a una respuesta inflamatoria con incremento del catabolismo de lípidos y proteínas corporales para así proveer con nutrientes para el sistema inmunitario<sup>23</sup>. Otros mediadores como las citocinas antiinflamatorias, las quimocinas, los factores de crecimiento, el óxido nítrico, los eicosanoides y los radicales libres son producidos también en diferentes cantidades y momentos, teniendo efecto importante en la intensidad y el resultado de la reacción inflamatoria, la cual al encontrarse aumentada de manera sostenida por periodos de tiempo muy prolongados puede incluso ser causa de un estado de inmunosupresión caracterizado por un aumento en la susceptibilidad para desarrollar procesos inflamatorios sistémicos con eventos

repetitivos de isquemia tisular (sepsis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad inflamatoria intestinal) y mayor desnutrición<sup>22,23</sup>. La depresión de la respuesta inmunitaria está específicamente relacionada con linfocitos residentes totales bajos en las placas de Peyer, capa intraepitelial y lámina propia. Esta reducción de linfocitos se acompaña con alteración proporcional de células T, promedio bajo de CD4 y CD8, y baja expresión de receptor de las células T y niveles reducidos de Ig A intestinal, todo lo cual conlleva a una proliferación bacteriana e incapacidad del sistema inmunológico para su reconocimiento, presentación y procesamiento inmunológico. A este estado se le conoce actualmente como Inmunoparálisis<sup>22,23</sup>. ¿Cómo se desarrolla la inmunoparálisis? La activación de la respuesta de estrés juega un papel crucial en el control posterior de la respuesta inmuno inflamatoria inducida por la sepsis o el trauma. El papel regulador del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, el cual puede estimular la liberación de esteroides, está perfectamente establecido. Datos recientes también han demostrado, por separado, que tanto el sistema nervioso simpático, como el para simpático (nervio vago) también están involucrados en el control de la magnitud de la respuesta inmuno-inflamatoria<sup>24</sup>. Los tres sistemas en conjunto, contribuyen directamente al control de la respuesta proinflamatoria del sistema monocito/macrófago (a través de la disminución de la síntesis de TNF- $\alpha$  y de la función presentadora de antígenos) e indirectamente por la inducción de la producción y liberación de citocinas inmunomoduladoras como la IL-10. Esta citosina también desactiva las células T. Esta interacción entre los sistemas inmune y nervioso central es muy importante para prevenir reacciones inflamatorias excesivas, dado que si la reacción es transitoria, será benéfica (sin inflamación no habrá proceso de reparación y cicatrización posibles)<sup>24,25</sup>. Sin embargo, cuando se presentan reacciones inflamatorias excesivas en intensidad y duración, o repetitivas, como las descritas como consecuencia de los fenómenos descritos en los párrafos anteriores, conducen a una intensa y duradera activación de los sistemas reguladores de la respuesta al estrés y de la inflamación, lo cual aumenta la susceptibilidad a las infecciones<sup>26</sup>. Además, las elevadas concentraciones de corticosteroides y aminas endógenas inducen la apoptosis de linfocitos y, por tanto, mayor disfunción del sistema inmune. Aún más, una respuesta excesiva del sistema monocito/macrófago por sí misma se

desactiva vía del asa de retroalimentación negativa que estimula la liberación de IL-10, Receptor Antagonista de IL-1 y desensibilización a endotoxina. Además, la IL-10 disminuye la expresión de la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad clase II en la membrana de la serie mononuclear, pero no en las células B, lo cual limita aún más la capacidad de los monocitos para invocar respuestas antígeno-específicas por las células T. Estas células activadas son fuente importante de interferones, los cuales a su vez controlan las infecciones por medio de la estimulación de la fosfato oxidasa de nicotinamida adenin dinucleótido (NADPH oxidasa), producción de óxido nítrico y aumentando la expresión de moléculas de adhesión intercelular. Las lesiones inflamatorias e hipóxicas sistémicas liberan una gran cantidad de células apoptóticas, las cuales son fagocitadas por los macrófagos vía un receptor que como consecuencia inactiva sus procesos inflamatorios y de presentación de antígenos. Así pues, la contraregulación de la respuesta inmuno inflamatoria por los tres efectores descritos (endocrina, neural e inmune) terminará por suprimir a la respuesta inmuno-inflamatoria<sup>27</sup>.

## REFERENCIAS

- Grimble R. Inmunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21: 216-222
- Stande J, Bihari D. Immunotrition: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metabol Care* 2000; 3: 149-157
- Principios de anatomía y fisiología; Tortora Grabowski; Oxford; Novena Edición; México 2000: 576-784
- Calder PC. Immunological Parameters: What Do they mean? *J Nutr* 2007; 137: 773S-780S
- Cannon JG. Inflammatory cytokines in nonpathological states. *News Physiol Sci* 2000; 15: 298-303
- Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996; 17: 17-22
- Wie YH, Lee HC. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and impairment of antioxidant enzymes in aging. *Exp Biol Med* 2002; 221: 671-682
- Khoen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol* 2002; 30: 620-650
- Chaudiere J, Ferrari IR. Intercellular antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms. *Food Chem Toxicol* 1999; 37: 949-962
- Chandra RK. Nutrition and immunology: from the clinic to cellular biology and back again. *Proc Nutr Soc* 1999; 59: 681-694
- Woodward B. Protein, calories and immune defenses. *Nutr Rev* 1999; 53: S66-S75
- Field CJ, Jonson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukocyte Biol* 2002; 72: 16-32
- Cunningham-Rundles S, McNeeley DF. Malnutrition and host defences. En: Walker WA, Watkins JB, Duggan C. *Nutrition in Pediatrics. Basic Science and Clinical Application. Third Edition.* Hamilton Ontario: BC Decker Inc. 2003: 367-385
- Reid M, Li YP. Tumor necrosis factor alpha and muscle wasting: a cellular perspective. *Respir Res* 2001; 2: 269-273
- Reid M, Badaloo A, Forrester T, Morlese JF. The acute-phase protein response to infection in edematous and nonedematous protein-energy malnutrition. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1409-1415
- Uauy R, Mena P, Valenzuela A. Essential fatty acids as determinants of lipids requirements in infants, children and adults. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: s66-s72
- Field CJ, Jonson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukocyte Biol* 2002; 72: 16-32
- Stephensen CB. Vitamin A, infection and immune function. *Ann Rev Nutr* 2001; 21: 167-185
- Field CJ, Jonson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukocyte Biol* 2002; 72: 16-32
- Ericsson KL, Medine EA, Hubbard NE. Micronutrients and innate immunity. *J Infect Dis* 2000; 182: s5-s12
- Oken E, Duggan C. Update on micronutrients: Iron and Zinc. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 350-355
- Cunningham RS. Nutrition and the mucosal immune system. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17: 171-176
- Gimble R. Interaction between nutrient, pro-inflammatory cytokines and inflammation. *Clin Sci* 1996; 91:121-130
- Borovikova LV, Ivanova S, Zhang S, Yang H, Botshkina DI, et al. Vagus nerve stimulation attenuates systemic inflammatory response to endotoxine. *Nature* 2000; 405: 458-462
- Woiciechowsky C, Asdullah K, Nestler D, Eberhardt B, Platzer C, Shoning G, et al. Sympathetic activation triggers systemic release of IL-10 in immunodepression induced by brain injury. *Nat Med* 1998; 4: 808-813
- Angele MK, Faist E. Clinical Review: Immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Crit Care* 2002; 6: 298-305