

# INMUNONUTRICIÓN: SEGUNDA PARTE

ÚRSULA CRABTREE, N.D.<sup>1</sup>

## RESUMEN

El concepto de inmunonutrición se refiere a la adición de nutrimentos específicos a los regímenes de nutrición enteral o parenteral, en concentraciones mayores a las habitualmente contenidas en las dietas normales, para lograr un efecto farmacológico determinado que mejore la función inmunitaria. Todos los conceptos mencionados indican que el eje intestino-neuroendocrino tiene un papel significativo al influir en la vulnerabilidad del hospedero a infecciones. Entre los inmunonutrimentos se encuentran: arginina, glutamina, ácidos grasos  $\omega$ -3, prebióticos, zinc, y vitamina A.

**Palabras claves:** *Inmunonutrición, Arginina, Glutamina, Ácidos grasos, Prebióticos, Zinc, Vitamina A, Niños*

## INTRODUCCIÓN

El concepto de inmunonutrición se refiere a la adición de nutrimentos específicos a los regímenes de nutrición enteral o parenteral, en concentraciones mayores a las habitualmente contenidas en las dietas normales, para lograr un efecto farmacológico determinado que mejore la función inmunitaria<sup>1</sup>. Se ha visto que dichos nutrimentos específicos, también llamados inmunonutrimentos o farmaconutrimentos, además de regular la respuesta inmunitaria del huésped, ayudan a modular la reacción inflamatoria, regular el balance de nitrógeno y la síntesis de proteínas; desempeñado un papel clave en la recuperación de un paciente, que por diversos motivos, se encuentre en una situación inmunodeficiente<sup>2</sup>.

## AYUNO, NUTRICIÓN ENTERAL O PARENTERAL

Todos los conceptos mencionados indican que el eje intestino-neuroendocrino tiene un papel significativo al influir en la vulnerabilidad del hospedero a infecciones.

<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 concept of immunonutrition concerns the addition of specific nutrients to the regimes of enteral or parenteral nutrition, at concentrations greater than those usually contained in normal diets to achieve a given pharmacological effect to improve immune function. All the concepts above indicate that gut-neuroendocrine axis plays a significant role in influencing host vulnerability to infection. Among immunonutrients are: arginine, glutamine,  $\omega$ -3 fatty acids, prebiotics, zinc, and vitamin A.

**Key words:** *Immunonutrition, Arginine, Glutamine, fatty acids, prebiotics, Zinc, Vitamin A, Children*

La falta de alimentación gastrointestinal produce atrofia de la mucosa intestinal, pérdida de sales biliares y de inmunoglobulina A secretora, que son factores importantes para la prevención de la unión de bacterias patógenas a la mucosa, lo cual provoca también la disminución de las hormonas intestinales y por consecuencia la pérdida de la actividad peristáltica<sup>3</sup>. El uso de antibióticos de amplio espectro promueve la proliferación excesiva de bacterias patógenas y aumento de la permeabilidad intestinal, favoreciendo la translocación de bacterias (o sus productos) atrapadas en el GALT distribuyendo endotoxinas y mediadores de la inflamación en la circulación portal y linfática. Después de la translocación, las células hepáticas de Kupffer son activadas y junto con la liberación generalizada del TNF- $\alpha$ , las Il-1 y 6, procesan las señales que llevan a un cambio en la síntesis hepática de proteínas, produciéndose reactantes de fase aguda en lugar de proteínas constitutivas viscerales. Este aumento de la inflamación puede provocar o exacerbar un síndrome de respuesta inflamatoria generalizada, lo cual conduce al paciente a una respuesta inmunitaria descontrolada e ineficiente<sup>4,5</sup>. El metabolismo de los nutrientes provee un estímulo esencial en la inducción, diferenciación y conservación del sistema inmunitario de las mucosas. La falta de ingesta de dieta enteral deteriora la IgA de la mucosa, el número de células que contengan IgA y el nivel de IgG, incrementándose el reclutamiento de neutrófilos y por tanto la respuesta inflamatoria<sup>4,5</sup>. En un meta análisis de grupos de

pacientes críticos comparables, se ha observado una mejor evolución cuando se los alimenta enteralmente que si lo son por vía parenteral, con menor número de complicaciones infecciosas, días de hospitalización y reducción de la mortalidad entre los primeros<sup>6</sup>. El asegurar el aporte energético óptimo para el paciente séptico es de interés para todo el equipo multidisciplinario. En contraste el permanecer en ayuno aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad<sup>7</sup>. Un estudio retrospectivo, descriptivo de 111 pacientes sépticos, se observó que existe una asociación directa entre la mortalidad y: días de estancia intrahospitalaria, IMC inicial, el número de días en llegar al máximo aporte energético y el %RMG inicial. Por lo que el paciente recuperado logra la adaptación a expensas de su estado nutricional, siendo la nutrición enteral y mixta las que favorecen la recuperación del paciente pediátrico séptico<sup>8</sup>. Las dietas inmunoestimuladoras, en teoría, deben surtir efecto regulando alguno de estos dos procesos: 1) promoviendo una respuesta inmunitaria bien dirigida y ordenada por parte del tejido GALT, y 2) suprimiendo una liberación difusa y exagerada de radicales superóxido y citocinas provenientes de la activación específica de los neutrófilos y macrófagos hepáticos y pulmonares, principalmente. La nutrición enteral con inmunonutrientes ha demostrado conservar la integridad de la mucosa, cuyos beneficios se reflejan en una disminución de la cantidad y gravedad de infecciones, de la morbilidad infecciosa y sobreutilización de recursos terapéuticos<sup>9</sup>. Un ejemplo de lo anterior es la leche materna, ya que es un alimento con propiedades inmunonutricionales, debido a su composición. Publicaciones realizadas en el siglo pasado y a principio del presente demostraron la asociación entre la frecuencia de infecciones graves y la alimentación con sucedáneos. A la fecha se ha demostrado que la leche materna también disminuye la incidencia de enfermedades respiratorias superiores y de alergia alimentaria. Se ha visto que la alimentación al seno materno previene del desarrollo de enterocolitis necrotizante en la etapa neonatal<sup>10</sup>. La protección directa contra agentes microbianos se debe a la presencia en concentraciones importantes de lactoferrina, IgA, oligosacáridos con funciones antiparasitarias, aminoazúcares con función antibacteriana y lípidos con funciones antivirales y antiparasitarias. Además de propiedades anti-inflamatorias dadas por IgA, y lactoferrina. Y por último la presencia de leucocitos (linfocitos B y T, macrófagos y polimorfonucleares) que participan en la síntesis de enzimas, en los procesos de fagocitosis y en la regulación de la respuesta inmune<sup>10</sup>.

## INMUNONUTRIMENTOS

**Arginina.** Es un aminoácido esencial, incluido sobre todo en la síntesis de proteínas, el cual en circunstancias normales es sintetizado endógenamente a partir de la L-citrulina, cuya fuente principal en el organismo es la conversión de la glutamina en el intestino. La arginina, además de ser incorporada a las proteínas corporales, es un sustrato para la síntesis de urea y ornitina, por lo que resulta un elemento esencial para la destoxificación corporal de cuerpos azoados y para el crecimiento y la diferenciación celular. Por otro lado, este aminoácido es el único sustrato para la síntesis de óxido nítrico y sus isoformas neuronales, endoteliales y en macrófagos; por ello se trata de un importante neurotransmisor y del principal regulador del tono vasomotor. También es un componente de la respuesta inmunitaria debido a su efecto timotrópico, que aumenta la capacidad de acción de los fagocitos, incrementa de la respuesta de los linfocitos T periféricos y la síntesis de IL-4 e IL-5<sup>11,12</sup>. La glutamina es precursor de la arginina, por lo que la concentración de arginina en el organismo, así como su producción endógena, dependen de la concentración de glutamina<sup>11</sup>. Durante periodos de estrés metabólico, como el crecimiento y estado patológico, la síntesis endógena de arginina es insuficiente, existiendo una supresión de la inmunidad mediada por los linfocitos T; por lo que se vuelve necesaria una fuente exógena para mantener al máximo las funciones del sistema inmunológico específico y no específico. Se ha comprobado que la utilización de L-arginina exógena tiene un efecto más rápido sobre la recuperación de las células T, y del incremento de células CD4<sup>13,14</sup>. Al ser un aminoácido con alto contenido de nitrógeno, mantiene un balance positivo del mismo; estudios realizados en cerdos con modelos de sepsis, la administración de L-arginina ha demostrado tener una relación con el incremento de la presión arterial, un mejor metabolismo de proteínas musculares y hepáticas, además del restablecimiento de los patrones de motilidad intestinal. Sin embargo, existen limitaciones en el uso de la suplementación de arginina, ya que la sobreproducción de óxido nítrico puede provocar toxicidad e inestabilidad hemodinámica como hipotensión difícil de tratar<sup>15</sup>. No existe una recomendación homogénea con respecto a la suplementación de arginina, ya sea por vía enteral o parenteral; se han discutido dosis que van 200 mg/kg/día vía parenteral a 11-33 gr diarios en pacientes sépticos; observando que una dosis mayor a 30 gr en 30 minutos puede ocasionar un incremento de 8 mmol/L

en plasma de arginina, lo que ocasiona mayor excreción urinaria y cambios hemodinámicos como hipotensión. Se ha observado que una dosis de 12.5 mg/kg/h parenterales de arginina, mantiene una concentración en plasma de 300  $\mu$ mol/L, sin producir cambios hemodinámicos. Se ha visto que sí su administración, tanto enteral como parenteral, se realiza de manera continúa, no se presentan cambios hemodinámicos en los pacientes con sepsis, tomando en cuenta que la dosis no puede ser mayor de 30 gr al día, con la cual los pacientes críticos mantienen un equilibrio hemodinámico<sup>16</sup>. La mayoría de las dietas inmunomoduladoras en el comercio, para población adulta, contienen un límite de 0-15gr al día.

**Glutamina.** Es un aminoácido esencial, que tiene como principal función ser combustible rápido en la replicación celular, específicamente del sistema inmunológico (linfocitos, macrófagos y enterocitos), además de incrementar en ellas sus funciones. Tiene también un papel de protección y restauración del tubo digestivo, previniendo la atrofia de la mucosa y la translocación bacteriana, mediante la estimulación de los enterocitos, los que ayuda a una mejor interacción entre los nutrimentos y el sistema inmunológico<sup>17</sup>. Algunos beneficios de la glutamina son el incremento y proliferación de inmunocitos, la promoción de la respuesta de las citocinas de Th2, así como el incremento de la producción de IL-4 y la regulación de los niveles de IL-10, y aumento en la concentración de IgA; logrando mayor inmunidad del aparato digestivo y respiratorio<sup>18</sup>. La glutamina incrementa la actividad fagocítica de los neutrófilos; aumenta la producción de especies reactivas al oxígeno por neutrófilos *in vitro*; es un precursor para el agente reductor glutatión, que es un antioxidante endógeno; por lo que puede incrementar la protección contra daños celulares secundarios a eventos isquémicos o en estados de choque<sup>18</sup>. En personas sanas, se encuentra en gran cantidad en el cuerpo, especialmente en el tejido muscular, representando 50% del depósito de aminoácidos. Se ha observado que los pacientes sometidos a trauma, sepsis y cirugía mayor, la producción endógena de glutamina es insuficiente para cubrir las demandas del organismo y por ello se puede observar una deficiencia de hasta un 50%. Por otra parte se observado que la depleción de glutamina tiene una implicación en la exacerbación del hipermetabolismo en pacientes con estrés metabólico aumentado<sup>19</sup>. Debido a sus diversas propiedades, la glutamina, ha sido de gran interés como un farmaconutrimento; sin embargo, su uso aún es controvertido en cuanto la dosis y la vía de

administración. En modelos de ratas, se ha visto que existe una mejor aceptación de la glutamina en el enterocito, sí ésta se administra en forma enteral; sin embargo, la administración parenteral, también tiene sus beneficios encontrando un adecuado perfil de glutamina, arginina y citrulina en plasma, inclusive a una hora de su administración<sup>20</sup>. En pacientes críticos, sépticos o que hayan sido sometidos a cirugías mayores se ha estudiado el efecto de la glutamina como inmunoregulador. En un estudio doble ciego aleatorizado controlado, en Francia, concluyó que la suplementación parenteral de glutamina (0.5 gr/kg/día), durante 5 días, en 114 pacientes con sepsis; reduce la tasa de complicaciones infecciosas y ayuda al mantenimiento de un adecuado equilibrio metabólico de los pacientes en terapia intensiva<sup>21</sup>. Paul E. Wischmeyer, observó los diferentes mecanismos de acción de suplementación parenteral de glutamina con 0.75 g/kg en modelos animales con cirugías mayores y sépticos, encontrando una reducción del riesgo de infección y morbilidad<sup>19</sup>. Existen diversas teorías sobre el mecanismo de acción de la glutamina en los marcadores de inflamación y la formación de radicales libres; donde se postula que éste aminoácido disminuye la respuesta inflamatoria inmunológica y la muerte celular secundaria a la formación de radicales libres. Se ha demostrado reducción de marcadores de inflamación en modelos de ratas con sepsis con la administración enteral de 0.3-0,6gkgdía glutamina durante 3 días<sup>22</sup>. Debido a que la glutamina juega un papel importante en la regeneración de la mucosa intestinal, se ha estudiado su uso en pacientes con diarrea. Yalcin et al, demostró que la duración de la diarrea en niños de 6-12 meses era menor en los niños que recibieron 0.3 gr/kg/día que los que recibieron placebo. Lima et al, observó el efecto positivo del uso de glutamina enteral (24 gr/día durante 120 días) en niños desnutridos en cuanto a la reparación de la mucosa intestinal y crecimiento<sup>23</sup>. La glutamina es un precursor de la arginina, es por ello que se ha observado que la suplementación de glutamina tiene un mayor impacto en cuanto a la concentración de arginina en plasma, que sí ésta se suplementará sola<sup>20</sup>. La glutamina podría llegar a ser una opción mas en el tratamiento de rutina en el paciente pediátrico inmunocomprometido, sin embargo falta llegar a un consenso de cual es la mejor vía de administración y la dosis, dependiendo de la situación clínica de cada paciente.

**Ácidos grasos  $\omega$ -3.** Los fosfolípidos son mediadores metabólicos potenciales. Bajo acción enzimática, los fosfolípidos de las membranas celulares liberan moléculas de ácidos grasos. El ácido graso  $\omega$ -6 participa en el metabolismo del tromboxano  $A_2$  y la prostglandina  $E_2$ , siendo esta última, un potente vasoconstrictor e inmunosupresor<sup>24</sup>. Por lo contrario, los ácidos grasos  $\omega$ -3 estimulan directamente al sistema inmunitario y reducen la respuesta de citocinas y a la respuesta generalizada. Se conocen al menos 3 mecanismos de acción antiinflamatoria de éstos ácidos grasos: disminuyen la producción de  $E_2$  al influir en la composición de fosfolípidos de la membrana; actúan como antagonistas de la proliferación de peroxisomas; y estabilizan el complejo NF- $\kappa$ B, lo cual suprime la activación de genes relacionados con el proceso inflamatorio<sup>25</sup>. El ácido eicosapentanoico (EPA) y el ácido docosahexanoico (DHA) ayudan al sistema inmunitario al competir con el ácido araquidónico por el metabolismo de la vía de la ciclooxigenasa en la membrana celular. El ácido araquidónico es un ácido graso  $\omega$ -6, que por medio de su metabolismo la prostaglandina  $E_2$  suprime las funciones inmunitarias y promueve inflamación y la inmunosupresión. El promedio de ácidos grasos  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 en una fórmula enteral, parenteral, o ambas, puede ser importante para optimizar las funciones inmunitarias, promoviendo la proliferación de las células T, la adherencia entre las células, la fluidez de la membrana y la producción de citocinas, debido a que los ácidos grasos EPA y DHA producen prostglandinas que son menos inflamatorias y no suprimen la función inmunitaria, además de evitar que las células T tengan una hiperreacción en el proceso inflamatorio<sup>24,25</sup>. Se ha estudiado que el uso ácido graso  $\omega$ -3 en pacientes que se encuentran en un estado inflamatorio persistente como en el caso de obesidad, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, observando que la suplementación de 1.5-3gr al día de  $\omega$ -3 reduce los signos y síntomas de inflamación<sup>26</sup>. La administración de  $\omega$ -3 por vía parenteral todavía es controversial debido al aclaramiento hepático acelerado. Sin embargo, en pacientes sépticos, se ha postulado, que su uso puede tener efectos beneficiosos, ya que reducen la capacidad de las células mononucleares para la producción de citocinas y disminuye la adhesividad del monocito al endotelio y con ello la migración transendotelial<sup>27</sup>.

**Prebióticos.** Se denomina prebióticos a las bacterias vivas o fragmentos de ellas que influyen favorablemente

en la salud del huésped a través de modificaciones de la flora bacteriana endógena. La mayoría de estas bacterias pertenecen al género de lactobacilos o bifidobacterias. Se caracterizan por tener origen saprofito en humanos, por su estabilidad ante ácidos y sales biliares, por su alta capacidad para fijarse a las células del epitelio intestinal. El interés por los probióticos ya fue manifestado por Metchnikoff hace un siglo. En general la mayoría de las bacterias tienden a activar los linfocitos de tipo Th1, lo que supone la producción preferente de ciertas citocinas como IL-2, IL-6, IL-12, IFN-gamma, aunque haya excepciones. Así las endotoxinas de los gérmenes gramnegativos parecen inducir actividad Th2 por medio del componente polisacárido y Th1 mediante el lipídico<sup>28</sup>. Existen datos experimentales un *in vitro* y en animales que apoyan que la adición artificial de probióticos en la dieta podría mejorar la respuesta inmunitaria digestiva. También hay ensayos clínicos en humanos, no concluyentes, que sugieren un efecto beneficioso de los probióticos en la prevención y tratamiento de la alergia alimentaria, sepsis, enfermedad inflamatoria intestinal, enterocolitis y en el cáncer de colon<sup>29</sup>.

**Zinc.** El zinc es cofactor de numerosas metaloenzimas, deshidrogenasas y carboxipeptidasas implicadas en la síntesis de ADN y en diversos procesos metabólicos, resultando importante para los tejidos de rápido crecimiento. La deficiencia de Zn se ha relacionado con involución tímica, reducción de la actividad de los linfocitos T, de los macrófagos y de la producción de inmunoglobulinas; dichos mecanismos adversos para el organismo pueden revertir con la administración del oligoelemento. *In vitro* el Zn también es estimulante, induce proliferación celular y la producción de IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  de manera dosis dependiente (produciendo anticuerpos y elementos efectoros del componente humoral, bajo los influjos de citocinas liberadas por la célula cooperadora TH2, o llevar la respuesta al polo contrario dominado por las citocinas que se liberan por la TH1, que determinan una respuesta celular<sup>30,31</sup>). La suplementación de Zinc es aún controversial en cuanto la dosis y la vía. Se ha visto que la suplementación enteral es más biodisponible en la luz intestinal, sin embargo se puede ver afectada en un 20-40% en situaciones de estrés metabólica, por lo que la vía parenteral puede resultar exitosa, siendo 100% biodisponible. En diversos estudios no aleatorizados se ha propuesto una dosis parenterales de 97-350  $\mu$ g/kg/día<sup>32</sup>. En estudios controlados, administrando



suplementos de Zn a niños normales y de bajo peso, se ha podido observar una reducción en el número de diarreas y episodios de tos o infección respiratoria, suplementado enteralmente con 5 -20 mg/día de sulfato de zinc<sup>33</sup>. En un metanálisis, donde analizaron el beneficio de la suplementación de zinc en pacientes críticos con respecto a complicaciones infecciosas, días de estancia hospitalaria y mortalidad; se concluyó que una dosis enteral de 20 mg/día no es suficiente para lograr efectos positivos en la respuesta inmunológica de pacientes críticos, sin embargo, por arriba de 40 mg/día se ha observado toxicidad<sup>32</sup>. La hiperglicemia trastorna la función fagocítica y la inmunidad celular; se ha visto que el zinc tiene un papel protector en éste estado común en los pacientes con estrés metabólico. Las deficiencias acentuadas del zinc pueden ocasionar aumento de la glicemia. Por lo tanto la suplementación enteral 15 mg/día de zinc a tenido un efecto positivo en pacientes con hiperglicemia<sup>34</sup>.

**Vitamina A.** El déficit de vitamina A se ha asociado a infecciones recurrentes y a un amplio rango de alteraciones inmunológicas, lo que pudiera tener importantes implicaciones clínicas. Aunque la vitamina A no reduce la incidencia ni la prevalencia de las enfermedades comunes de los niños, parece reducir su gravedad, habiéndose comunicado una reducción de mortalidad en niños pequeños de hasta 23% como resultado de la corrección del déficit de esta vitamina, fundamentalmente en relación con diarreas y sarampión, no así por malaria u otras infecciones respiratoria agudas<sup>35</sup>. Diferentes estudios controlados realizados sobre poblaciones de riesgo carencial ofrecen resultados opuestos. Así, Lie et al siguieron a un grupo de 172 niños en China, a los que les administraron suplementos de vitamina A, constatando una reducción significativa de diarreas e infecciones respiratorias en el grupo de niños tratados, pero un metaanálisis patrocinado por la OMS, no pudo el efecto beneficioso de la vitamina A en relación con neumonías<sup>36</sup>. Recientemente, Fawzi et al, realizaron un ensayo clínico para determinar el efecto del suplemento con vitamina A en relación con el riesgo de infección respiratoria y diarrea encontrando que el suplemento aumentó el riesgo para ambos procesos en niños bien nutridos, en tanto que resultó relativamente protector en niños desnutridos o con SIDA, esta paradójica acción de la vitamina A, que puede ser distinta, según el estado nutricional del paciente, ha motivado a múltiples comentarios editoriales<sup>37</sup>. En un estudio realizado en pacientes con inmunodeficiencia

variable común, se observó que aquellos con niveles bajos de vitamina A tenían mayor número de infecciones. Al suplementar con vitamina A 50 UI/kg/dosis durante 3 días, se observó aumento de IL-10 y reducción de TNF- $\alpha$ , además de aumentar la producción de inmunoglobulinas, lo que parece indicar que la vitamina A aumenta la síntesis de inmunoglobulinas y reduce la respuesta inflamatoria en estos pacientes<sup>38</sup>. La vitamina A es inmunomodulador importante, la cual debe de ser tomado en cuenta en el tratamiento clínico de los pacientes que por alguna razón se encuentren inmunosuprimidos.

En conclusión, hay suficientes datos de los beneficios clínicos de la utilización de los inmunonutrientes; sin embargo aún no es concluyente el momento óptimo de su administración; así como la vía, ya sea parenteral, enteral o mixta; además de la dosis, según el estado fisiopatológico, edad y género del paciente. Se necesita mayor investigación científica que avale el uso de cada nutrimento en la condición específica deseada. La inmunonutrición debe de ser una herramienta más para el clínico, donde se busque un tratamiento integral, con el objetivo que el sistema inmunológico se encuentre en el mejor estado posible para enfrentar el estrés metabólico condicionado por alguna patología específica, utilizando este tipo de apoyo nutricio como coadyuvante preventivo y al mismo tiempo como parte de la terapéutica del paciente.

## REFERENCIAS

1. Grimble R. Inmunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21: 216-222
2. Stande J, Bihari D. Immunotrition: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metabol Care* 2000; 3: 149-157
3. Volk HD, Reinke P, Docke WD. Clinical aspects: From systemic inflammation to immunoparalysis. *Chem Immunol* 2000; 74: 162-177
4. Oken E, Duggan C. Update on micronutrients: Iron and Zinc. *Curr Op Pediatr* 2002; 14: 350-355
5. Woiciechowsky C, Asdullah K, Nestler D, Eberhardt B, Platzer C, Shoning G, et al. Sympatetic activation triggers systemic realease of IL-10 in immunodepresion induced by brain injury. *Nat Med* 1998; 4: 808-813
6. Napolitano L, Bochicchio G. Enteral Feeding of critically ill. *Curr Opin Critical Care* 2000; 6: 136-142
7. Simpson F, Doig GS. Parenteral vs enteral nutrition in critically ill patient: a metanálisis of trails using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 2005; 31: 12-23
8. Faber M, Moses J, Korn M. Reducing costs and patient morbidity in the entarally fed intensive care patient. *JPEN* 2005; 29: 62-69
9. Rodríguez W, Chávez A, Núñez I, Toussaint G., Impacto del apoyo nutricio en niños en estado crítico y sepsis: estudio retrospectivo. Tesis recepcional de Lic. Nutrición: Hospital Infantil de México. 2008

10. Sax H. Effect of immune enhancer formulas IEF in general surgery patients. *JPEN* 2005; 25: S19-S23
11. Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA, Clark A, Florey CD. Protective effect of breastfeeding against infection. *BJM* 1990; 300: 11-16
12. Wu G, Meininger CJ, Knabe DA. Arginine nutrition development, health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 59-66
13. Morris SM Jr: Regulation of enzymes of urea cycle and arginine metabolism. *Ann Rev Nutr* 2002; 22: 87-105
14. Suchner U, Heyland DK, Peter K. Immunomodulatory actions of arginine in critically ill. *Br J Nutr* 2002; 87 (Suppl 1): S121-S132
15. Luiking YC, Poeze M, Ramsay G, Deutz NEP. The role of arginine in infection and sepsis. *JPEN* 2005; 29: S70-S74
16. Kalil AC, Danner RL. L-Arginine supplementation in sepsis: Beneficial or harmful? *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 303-308
17. Yvette C, Luiking PhD, Nicolaas EP, Deutz MD. Exogenous arginine in sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35: S557-S563
18. Windmuller HG, Spaeth. Uptake and metabolism of plasma glutamine by small intestine. *J Biol Chem* 1974; 249: 5070-5079
19. van der Hulst RR, von Meyenfelt MF, tiebosch A. Glutamine and intestinal immune cells in humans. *JPEN* 1997; 21: 310-315
20. Paul E, Wischmeyer, MD. Glutamine: Mode of action in critical illness. *Crit Care Med* 2007; 35: S541-S544
21. Inga Tjader MD, Agneta Berg, Jan Wernerman MD. Exogenous glutamine-Compensates a shortage?. *Crit Care Med* 2007; 35: S553-S556
22. Dechelotte P, Hasselmann M. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: The French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 34: 598-604
23. Wischmeyer PE, Kahana M, Wolfson R. Glutamine reduces cytokines release, organ damage, and mortality in a rat model of endoxemia. *Shock* 2001; 16: 398-402
24. Lima N, Soares A. Wasting and Intestinal Barrier Function in Children Taking Arginine-Glutamine-Supplemented Enteral Formula. *JPGN* 2007; 44: 365-374
25. Miles E, Clader P. Modulations of immune functions of dietary fatty acids. *Proc Nutr Soc* 1998; 57: 227-298
26. Blok W, Katan M, van der Meer JWM. Modulation of inflammation and cytokine production by dietary (n-3) fatty acids. *J Nutr* 1996; 126: 1515-1533
27. Heller AR, Rossler S, Liz RJ. Omega -3 fatty acids improve diagnosis=relates clinical outcome. *Crit Care Med* 2006; 34: 972-979
28. Lehner F, Demmelmaier H, Roschhiger W. Metabolic effects of intravenous LCT or MCT/LCT lipid emulsions in preterm infants. *J Lipid Res* 2006; 47: 404-411
29. Saavedra JM. Use of probiotics in pediatrics: rationale, mechanisms of action, and practical aspects. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 351-365
30. Travis CB, Honeycutt MD. Probiotic administration and incidence of nosocomial infection in pediatric intensive care: A randomized placebo-controlled trial *Pediatr Crit Care Med* 2007; 5: 452-458
31. Fraker PJ, King LE, Laakko T, Vollmer TL. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status 2000; 130: 1399S-1406S
32. Prasad AS. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis* 2000; 182: S62-S68
33. Darne K, Heyland, Jones. Zinc Supplementation in Critically Ill Patients: A key Pharmacoinutrient? *JPEN* 2008; 5: 509-519
34. Sazawal S, Black RE, Bahan MK. Zinc supplementation reduces the incidence of persistent diarrhea and dysentery among low socioeconomic children in India *J Nutr* 1996; 126: 443-540
35. Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 109-116
36. Semba RD, Miotti PG. Infant mortality and maternal vitamin A deficiency during human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1998; 21: 966-972
37. The Vitamin A and Pneumonia Working group. Potential interventions for prevention of childhood pneumonia in developing countries: a meta-analysis of data from field trials to assess the impact of vitamin A supplementation on pneumonia morbidity and mortality. *Bull WHO* 1995; 73: 2149-2154
38. Fawzi WW, Chalmers TC, Herrera MG, Mosteller F. Vitamin supplementation and child mortality. *J Am Med Assoc* 1993; 260: 898-903