



INFLUENCIA DE LA ALIMENTACIÓN EN EL CORRECTO FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA INMUNE

Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla

Elena Lucena López





**INFLUENCIA DE LA ALIMENTACIÓN EN EL
CORRECTO FUNCIONAMIENTO DEL
SISTEMA INMUNE**

TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) de carácter
bibliográfico

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

Tutora: Rocío Martínez de Pablos

Elena Lucena López. Sevilla

ÍNDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	4
METODOLOGÍA	4-6
DISCUSIÓN Y RESULTADOS	6-32
1. Aspectos generales del sistema inmunitario relacionados con la nutrición	6-7
2. El valor de los macro y micronutrientes	7-12
3. Edad y estado nutricional: impacto en la función inmune	12-14
4. La microbiota intestinal	14-21
5. Desnutrición y Obesidad: ¿Cómo se ve afectado el sistema inmune?	21-26
6. El rol de la nutrición en la incidencia y/o evolución de determinadas enfermedades	26-32
A. Cáncer	26-28
B. Artritis reumatoide	29-30
C. Enfermedades Inflamatorias Intestinales	30-32
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA	34-39

RESUMEN

En base a la creciente incidencia de ciertas enfermedades autoinmunes y alergias alimentarias y a la coincidencia de este hecho con los cambios alimenticios acontecidos desde finales del siglo XIX hasta nuestra actualidad, resulta lógico preguntarse la relación existente entre la función inmune y la alimentación. Esta conexión ha sido demostrada desde mediados del siglo pasado, aunque aquello que las relaciona es aún un campo de estudio en desarrollo. Se ha comprobado cómo las típicas dietas occidentales adoptadas hoy día afectan negativamente a la salud, siendo la causa directa de los altos porcentajes de obesidad en países desarrollados. Del mismo modo, la estimación social por la estética conduce cada vez a más personas hacia los trastornos alimenticios. Sin embargo, las dietas equilibradas ricas en fibra, micronutrientes y antioxidantes permiten mantener un peso saludable y al mismo tiempo potencian la función inmune siendo menor la incidencia de determinados tipos de cáncer y enfermedades autoinmunes en individuos que optan por este tipo de dietas. Pero el peso no es suficiente para realizar un análisis exacto del estado nutricional e inmunológico del individuo, también es importante tener en cuenta su edad, la forma en que los alimentos modulan su microbiota intestinal y, de forma general, cómo ésta y los distintos micro y macronutrientes intervienen en la función inmune. Con este trabajo se pretende aunar todos estos factores, haciendo un análisis de la relación que cada uno de ellos mantiene con el sistema inmune y clarificar dicha conexión entre nutrición e inmunidad.

Palabras clave: nutrición, sistema inmune, inmunonutrición.

INTRODUCCIÓN

Conocer la relación entre nutrición y mecanismos inmunológicos puede resultar compleja a pesar de que la preocupación por el papel que juegan los nutrientes en el correcto funcionamiento del sistema inmune no es especialmente reciente. Se requiere un estudio más profundo de las posibles interacciones entre nutrientes (especialmente micronutrientes), sus requerimientos y conocer la epidemiología relativa a patrones alimenticios en relación con la incidencia y la evolución de determinadas enfermedades (cáncer, enfermedades autoinmunes, parasitismos...).

Sin embargo, la implicación de la nutrición en el correcto funcionamiento del sistema inmune resulta evidente, principalmente por dos motivos: a) el sistema inmune requiere la síntesis continua de nuevas moléculas para generar la respuesta inmunitaria correspondiente (por ejemplo, la naturaleza de las grasas que se ingieren determinará el tipo de membrana plasmática que presentarán las células inmunitarias) y b) por su utilización en los fenómenos de división y diferenciación celular durante la expansión clonal necesarios para atacar al patógeno (Nova *et al.*, 2012).

Indirectamente, la nutrición resulta fundamental para el desarrollo de algunos órganos y tejidos (como el tejido adiposo, el intestino o el eje hipotálamo-hipofisiario) que responden a los distintos nutrientes secretando hormonas y citoquinas que terminan influyendo en la actividad de las células inmunitarias. Por otro lado, la dieta afecta de forma directa a la composición de la microbiota intestinal. Estos microorganismos son responsables de la metabolización de los nutrientes y de la producción de metabolitos que influyen en el desarrollo y actividad de células inmunes (Colonna, 2015).

De esta forma, puede ser fácil llegar a la conclusión de que la desnutrición perjudica al correcto funcionamiento del sistema inmune, pero también la obesidad suele generar procesos inflamatorios que se prolongan en el tiempo, en parte debidos a la ingesta elevada de distintos nutrientes que termina generando un cambio en el metabolismo de las células inmunitarias y, por tanto, en su función (Agrawal *et al.*, 2017).

Por todos estos motivos conviene estudiar la influencia de la alimentación en el correcto funcionamiento del sistema inmune, ya que puede resultar una herramienta de prevención eficaz en determinadas enfermedades e incluso una forma de complementar al tratamiento farmacológico frente a las mismas.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es encontrar aquellos factores que hacen que la función inmune se encuentre relacionada con la alimentación, así como determinar aquellos grupos de alimentos que tienen un impacto positivo y negativo en la misma, en base al estudio de los micro y macronutrientes por los que se encuentran compuestos. Para clarificar dicha relación, en este trabajo también se planteará el origen inmunológico de determinadas enfermedades y si la alimentación tiene algún valor preventivo y/o paliativo en las mismas.

METODOLOGÍA

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica de aquellos artículos y estudios que ya se han centrado previamente en aspectos como: correcto funcionamiento del sistema inmune, nutrición, enfermedades autoinmunes, etc. En la siguiente tabla se recogen las palabras de búsqueda utilizadas y el número de artículos encontrados en base a cada una de ellas:

Palabras de búsqueda	Nº de artículos encontrados y utilizados
<i>Nutrition + Immune system</i>	9
<i>Micronutrients + Immune system</i>	5
<i>Dietary lipids + Immune system</i>	7
<i>Carbs + Immune system</i>	1
<i>Protein intake + Immune system</i>	1
<i>Aging + Immune system</i>	4
<i>Human milk + Immune system</i>	6
<i>Microbiota + Immune system</i>	9
<i>Microbiota + Nutrition</i>	6
<i>Obesity + Immune system</i>	6
<i>Eating disorders + Immune system</i>	6
<i>Cancer + Nutrition</i>	8
<i>Arthritis + Nutrition</i>	5
<i>IBM + Nutrition</i>	7

La búsqueda se realizó en inglés puesto que solo se encontraron dos artículos en español de utilidad. Algunos de los artículos fueron encontrados en más de una ocasión al emplear distintas palabras de búsqueda.

Para la búsqueda de estos artículos se utilizaron tres bases de datos principales:

- Google Académico
- PubMed
- Cochrane library

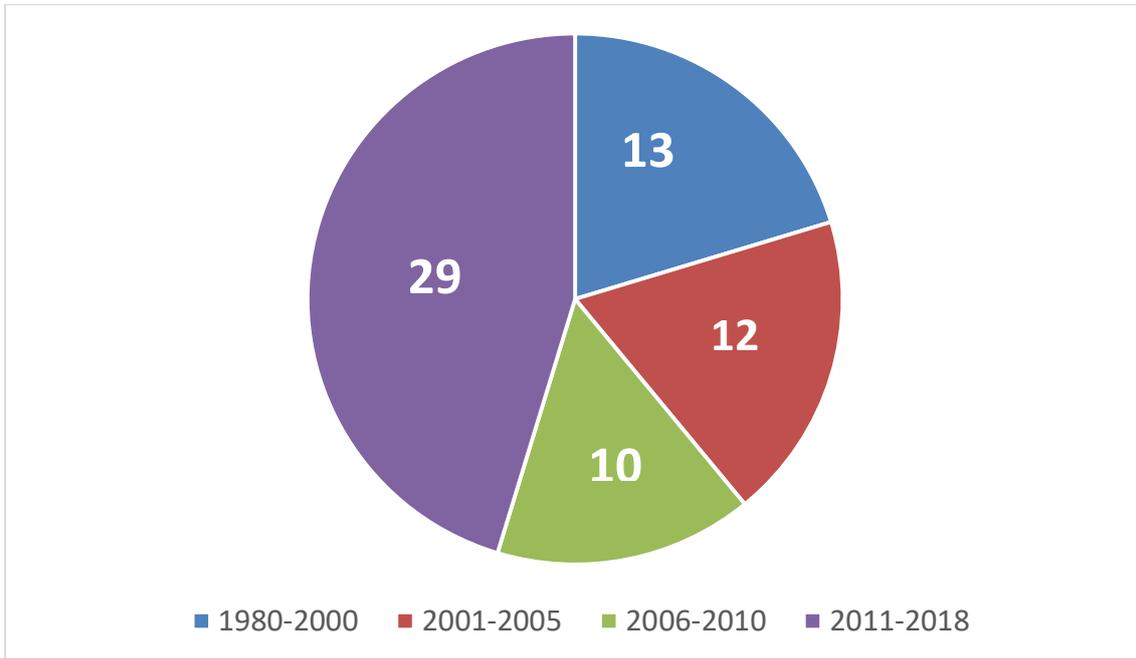
Los artículos extraídos de estas bases de datos pertenecían a distintas revistas, en general:

- De las que se extrajo solo un artículo: *Current Diabetes Reports, Immunology, Journal of Functional Foods, Journal of Endodontics, Current Opinion in Pharmacology, Nutrition, Journal of Natural Sciences, Annals of Oncology, Public Health Nutrition, Journal of the American Dietetic Association, The Journal of Science and Healing, Journal of Animal Science, Pediatric Research, Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico, Journal of Obesity, Pharmacological Research, American Journal of Clinical Nutrition, Nature Publishing Group, Nutrition Burbank, Europe Review for Medical and Pharmacological Sciences, Current Opinion in Microbiology, Nutrition Research, Anatomic Nutrition Metabolism, Trends in Immunology, International Journal of Pathology and Clinical Research, Journal of Clinical Gastroenterol, Current Opinion in Immunology, Biomedical Papers, BioMed Research International, Parenteral and Enteral Nutrition, Environmental Health Perspectives*
- De las que se extrajo dos o más artículos: *Proceedings of The Nutrition Society, British Journal of Nutrition, European Journal of Clinical Nutrition, Nature Reviews Immunology, Elsevier, Prostaglandins Leukotrienes and Essential fatty Acids, Pediatría Integral, Nutrition in Clinical Practice*

En términos cronológicos la búsqueda comenzó en Enero de 2018 y terminó en Mayo de 2018. Durante este periodo se realizó de forma específica, buscando la información necesaria para completar cada apartado del trabajo, como indican los términos de búsqueda empleados.

La información recopilada data desde finales del siglo pasado hasta el año que cursa. Las fuentes más alejadas en el tiempo solo se utilizaron para recabar información ya contrastada a lo largo de los años, considerada ahora como evidencia, o cuando no se encontró información

alguna de años posteriores. Separada en periodos de tiempo, esta fue la proporción de artículos utilizados pertenecientes a cada periodo:



DISCUSIÓN Y RESULTADOS

1. ASPECTOS GENERALES DEL SISTEMA INMUNITARIO RELACIONADOS CON LA NUTRICIÓN

El sistema inmunitario consta de dos mecanismos de defensa contra agentes patógenos: la respuesta inmune innata o inespecífica y la respuesta inmune adaptativa o específica, distinguibles entre sí porque la segunda presenta alta especificidad y memoria.

Las células que participan en la respuesta inmunitaria se generan en la médula ósea y se distribuyen por el organismo a través del torrente circulatorio o linfático. Dentro de la inmunidad innata se encuentran los fagocitos, que funcionan como un sistema de defensa inespecífico y cuya actuación es rápida. La respuesta inmune adaptativa se basa en la acción de linfocitos (linfocitos T y B y células *natural killer*). A su vez, los linfocitos T se dividen en CD4 y CD8 en función del tipo de molécula que presenten en su superficie (Calder y Kew, 2002).

Estas células del sistema inmune adaptativo requieren el reconocimiento específico de antígenos. Del mismo modo, se dice que este sistema tiene memoria porque tras una primera toma de contacto con el antígeno la respuesta es mucho más rápida. Esto es gracias a la

producción de interleuquinas (IL) que inducen cambios en el crecimiento y desarrollo de los linfocitos T.

Por tanto, entendiendo una alimentación normal introducida vía oral, el sistema inmunitario está íntimamente relacionado con el tracto gastrointestinal. La entrada del antígeno se produce a través del epitelio del intestino delgado y, a su vez, la permeabilidad de este se verá determinada por la composición de la microbiota intestinal (Nova *et al.*, 2012)

2. EL VALOR DE LOS MACRO Y MICRONUTRIENTES

Pudiendo considerar el sistema inmune como un “órgano” de grandes dimensiones compuesto por sangre, timo y sistema linfático, entre otros, la necesidad de nutrientes para generar las células correspondientes a este “órgano” han de ser proporcionales a sus dimensiones (Bogden y Louria, 1999). De hecho, la malnutrición es la causa más común de inmunodeficiencia a nivel mundial (Romeo *et al.*, 2007).

Dentro de los **macronutrientes**, los **ácidos grasos** resultan especialmente relevantes por constituir las membranas plasmáticas de dichas células, aunque también lo sean por su evidente función energética. La proporción de los diferentes ácidos grasos en las membranas puede alterar la fluidez de las mismas y con esto distintas de sus funciones como el transporte de iones y sustratos (Calder, 1996). Estudios en roedores han demostrado que dietas altas en grasa suprimen las funciones de los linfocitos, aunque esto depende fundamentalmente del tipo de grasas que compongan la dieta mayoritariamente. En el caso de los ácidos grasos ω -3, al contrario que las grasas saturadas y los ácidos grasos ω -6, se ha demostrado que presentan una actividad anti-inflamatoria (Yaqoob, 2004).

Sin embargo, se ha observado que los ácidos grasos ω -6 tales como el ácido araquidónico, suponen el 15-20% de los fosfolípidos en las membranas, mientras que los ácidos grasos ω -3 se encuentran en un porcentaje muy inferior. Es posible variar esta proporción ω -6/ ω -3 por medio de la dieta. De esta manera, el contenido en ácido araquidónico decrece de un modo “dosis-dependiente” al incorporar una mayor cantidad de ω -3 (Innes y Calder, 2018). Esta mayor incorporación de ácidos grasos ω -3 resulta beneficiosa para el sistema inmune, ya que el ácido araquidónico incrementa los mediadores de la inflamación (Calder y Grimble, 2002).

Por tanto, es importante restringir los ácidos grasos ω -6 en la dieta o aumentar la ingesta de aquellas fuentes de ω -3, en busca de que aumente la proporción de estos últimos en las

membranas celulares y no se desencadenen procesos inflamatorios tras la degradación de las mismas. Además, el ácido araquidónico es sustrato para la síntesis de eicosanoides (mediadores de la inflamación) (Azuma *et al.*, 2018) (Figura 1).

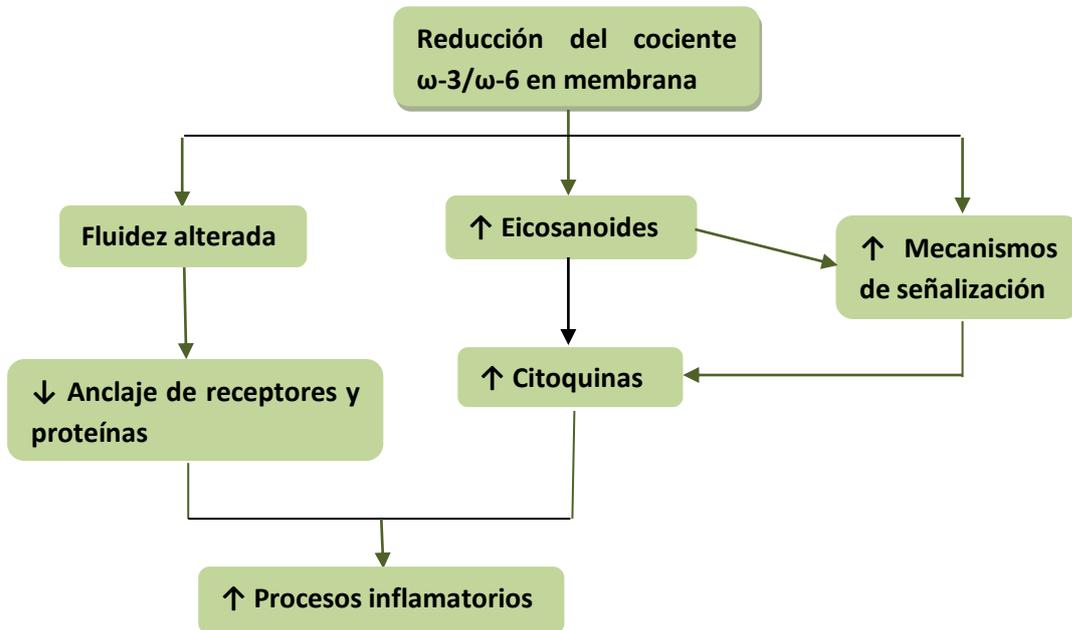


Figura 1. Mecanismos por los que los ácidos grasos afectan a la respuesta inmune. Cuando la relación ω -3/ ω -6 se ve afectada, se genera una alteración de la fluidez de la membrana. En el caso de que la incorporación de ácidos grasos ω -6 a las membranas sea superior a la de ácidos grasos ω -3, la membrana perderá fluidez y dificultará el anclaje de receptores y proteínas transportadoras, limitando la supervivencia celular y desencadenando una respuesta inflamatoria. Del mismo modo, aumentaría la producción de eicosanoides y distintas vías de señalización se activarían, desencadenando en la mayor producción de citoquinas pro-inflamatorias. Adaptado de Calder (1996).

En cuanto a las **proteínas**, es importante tener en cuenta que en países desarrollados son consumidas en exceso, e incluso es frecuente la toma de suplementos de ciertos aminoácidos, cosa que puede desembocar en la malabsorción de otros aminoácidos esenciales cuando son transportados por la misma proteína. Sin embargo, suplementos proteicos en niños con desnutrición han demostrado mejorar la producción de citoquinas y una consecuente reducción de la mortalidad. En particular ciertos aminoácidos, como la glutamina o la arginina, han demostrado mejorar la respuesta inmune (Samartín y Chandra, 2001).

Los **hidratos de carbono** complejos no parecen ser la diana de los estudios actuales hacia la inmunonutrición. Sin embargo, las harinas refinadas, fuente de azúcares simples, comienzan a ocupar la atención de los nutricionistas y profesionales clínicos. Alimentos como el pan, cuando no contiene ningún porcentaje de fibra, pueden suponer un obstáculo hacia una dieta equilibrada por los cambios en la microbiota que produce el consumo en exceso de estas

harinas refinadas, conduciendo nuestra inmunidad de un estado regulador y auto-inmunosupresivo hacia uno pro-inflamatorio (Arias *et al.*, 2017).

Los **micronutrientes** son imprescindibles por ejercer como cofactores en muchas vías metabólicas. Este es un hecho conocido desde finales del siglo pasado según las fuentes encontradas y, aunque son necesitados en pequeña proporción con respecto a los macronutrientes, su consumo es fundamental para mantener un estado de salud óptimo.

La deficiencia de **vitamina A** ocasiona una disminución del tamaño del timo y bazo (encargados de limpiar y filtrar la sangre y de producir linfocitos, respectivamente), una reducción de las células NK y una respuesta baja por parte de linfocitos. Al suplementarla, se observa un aumento del número de linfocitos T y de la capacidad citotóxica de las células NK (Gross y Newberne, 1980). Por otro lado, la vitamina A y la vitamina E presentan cierto efecto antagónico por el que, al verse incrementada la cantidad de vitamina A, los tejidos reservan la vitamina E, reduciendo su absorción gastrointestinal (Kubena y McMurray, 1996). Esto significa que la suplementación de la vitamina A no supondría un problema siempre y cuando se suplemente junto con la vitamina E, para asegurar que se absorbe la máxima cantidad posible de esta última.

La deficiencia de **vitamina E** está asociada a una respuesta inmune deteriorada, observándose un incremento de la susceptibilidad para padecer infecciones al restringirla en la dieta (Calder y Kew, 2002). Las ingestas recomendadas de esta vitamina podrían no resultar suficientes para que se produzca un óptimo desarrollo inmunitario ya que el aumento de esta vitamina se asocia con una mayor resistencia a padecer ciertas enfermedades infecciosas, un aumento de la generación de anticuerpos y de la actividad fagocítica (Meydani y Beharka, 1998). En este caso podría plantearse la posibilidad de que las ingestas diarias recomendadas tuvieran que aumentarse.

Por otra parte, la deficiencia de **vitamina C**, se asocia con la susceptibilidad a padecer infecciones, sobre todo a nivel del tracto respiratorio superior (Saravia y Homo-Delarche, 2003) (Peters, 1997). Su suplementación siempre puede ser de utilidad, especialmente en ancianos donde la absorción de nutrientes se ve reducida, ya que, al tratarse de una vitamina hidrosoluble, un posible exceso sería eliminado sin ocasionar efectos adversos. En este caso, la vitamina E y C presentan cierto sinergismo. Al ser suplementadas de forma conjunta se reduce la producción de ácido araquidónico, lo que se traduce en una estimulación de la respuesta inmune y supresión del crecimiento tumoral en animales y humanos (Kubena y McMurray, 1996). Esta vitamina, junto con la vitamina E, son potentes antioxidantes que combaten las

especies reactivas de oxígeno (EROS), papel a tener en cuenta, ya que estas EROS producen la muerte celular e inflamación.

En cuanto a las **vitaminas del grupo B**, un déficit de la vitamina B6 está asociado con una reducción del tamaño del timo, mientras que una carencia de la vitamina B12 se asocia con una disminución de la producción de linfocitos (Grimble, 1997).

La **vitamina D** también se encuentra vinculada al sistema inmune, ya que la activación de los receptores de la vitamina D ejerce funciones hasta hace poco desconocidas, como la modulación del crecimiento, la diferenciación celular y, ligado a esta última, la regulación de la respuesta inmune. La deficiencia de esta vitamina está muy extendida, y las consecuencias son variadas: riesgo cardiovascular, debilidad muscular y el desarrollo de enfermedades autoinmunes, además de una mayor susceptibilidad a infecciones. Es conveniente tener en cuenta que sus niveles están directamente relacionados con la absorción del calcio (Baeke *et al.*, 2010).

Minerales y elementos traza como el **hierro**, el **zinc** y el **cobre**, han demostrado tener resultados similares en el sistema inmune a las vitaminas. Una de las deficiencias más extendidas es la del hierro, y ésta se asocia con una reducción de la respuesta de linfocitos T y fagocitos, y un descenso en el número de células NK. El **zinc** influye en la regulación de la función de células propias de la inmunidad no específica, aunque también ejercen cierta modulación sobre la activación de los linfocitos T, la producción de citoquinas y la maduración de linfocitos B, por lo que su deficiencia se asocia con atrofia linfoide. El **cobre** es necesario para la diferenciación, maduración y activación de las células inmunitarias y la secreción de citoquinas (Nova *et al.*, 2012). Sin embargo, la absorción o utilización del cobre puede verse entorpecida por el zinc. Dosis moderadas de zinc pueden reducir la absorción gastrointestinal de cobre, mientras que dosis altas pueden generar una deficiencia (Bogden y Louria, 1999). Por este motivo se debe tener precaución con aquellos suplementos vitamínicos que suelen contener minerales. En la Tabla 1 se resume todo lo dicho anteriormente.

Nutriente	Efecto en la inmunidad	Efecto de su deficiencia en estudios clínicos
Proteínas	Innata (producción de citoquinas) Adaptativa (actividad de células NK, número y función de linfocitos T) Integridad del epitelio intestinal Reacciones de hipersensibilidad	Incremento de infecciones bacterianas, víricas y fúngicas
Ácidos grasos ω -3	Innata (producción de citoquinas) Adaptativa (señalización de linfocitos T, quimiotaxis y adhesión de leucocitos) Aumentan inmunosupresión	Incremento de alergias y procesos inflamatorios.
Vitamina A	Innata (número y función de macrófagos) Adaptativa (número y función de células NK, linfocitos T, linfocitos B, producción de anticuerpos) Integridad del epitelio intestinal	Incremento de la susceptibilidad a infecciones (especialmente respiratorias).
Vitaminas de la serie B	Maduración y activación de linfocitos Innata Adaptativa (actividad de linfocitos T, células NK, linfocitos B, producción de anticuerpos)	Incremento de la susceptibilidad a infecciones y enfermedades neurodegenerativas.
Vitamina D	Innata (actividad de macrófagos) Adaptativa (número y función de linfocitos T)	Incremento de la susceptibilidad a infecciones (especialmente respiratorias).
Vitamina C	Innata (producción de fagocitos) Adaptativa (maduración de linfocitos T, producción de interferón) Integridad del epitelio intestinal Acción antioxidante	Asociada con incremento de la incidencia y gravedad de neumonías.
Vitamina E	Innata Adaptativa (actividad de células NK y linfocitos T) Integridad del epitelio intestinal Reducción de reacciones de hipersensibilidad	Asociada a mayor incidencia de infecciones respiratorias en ancianos.
Zinc	Innata Adaptativa (función de células NK, producción de citoquinas, maduración y número de linfocitos T) Integridad del epitelio intestinal Procesos proinflamatorios	Incremento de infecciones bacterianas, víricas y fúngicas. Su suplementación puede generar interacciones con la absorción del cobre.
Hierro	Innata (actividad de macrófagos) Adaptativa (actividad de células NK, número de linfocitos T)	Puede que ayude a proteger de infecciones por bacterias, virus, hongos y protozoos, dependiendo de los niveles de hierro.

Tabla 1. Valor de los principales nutrientes en el sistema inmune. Adaptada de Le Doare *et al.* (2017).

Los cambios inmunológicos producidos por estos micronutrientes podrían mejorar de ser suplementados, aunque un exceso resultaría en efectos adversos (Bonham *et al.*, 2002). Estudios en animales y humanos han demostrado que, tras alguna o varias de estas

deficiencias, si se restaura el micronutriente en cuestión, la función inmune regresa a la normalidad (Failla, 2003).

3. EDAD Y ESTADO NUTRICIONAL: IMPACTO EN LA FUNCIÓN INMUNE

La avanzada edad es uno de los factores claves en el decrecimiento de la función inmune, junto con la desnutrición. En general, el deterioro de la función inmune con el transcurso de los años se conoce como inmunosenescencia, un fenómeno que conduce a que, con la edad, se padezcan más infecciones y enfermedades crónicas. En la actualidad se plantean dos posibilidades: que este deterioro sea un factor intrínseco del individuo al envejecer o que, por el contrario, se produzca como respuesta adaptativa a la exposición continua de patógenos o antígenos. Por un lado, se ha observado que, al envejecer, se reduce la capacidad de autorrenovación de las células madre hematopoyéticas e involuciona la glándula tímica (Romero-cabrera *et al.*, 2013), lo que apoya la primera hipótesis. Sin embargo, desde finales del siglo pasado se ha sugerido la posibilidad de que la modificación de factores de riesgo primarios como la alimentación, pueda ayudar a conservar la función inmune y a retrasar la inmunosenescencia (Lesourd, 1997).

Teniendo en cuenta que individuos de **avanzada edad** presentan una mayor incidencia del llamado síndrome de malabsorción intestinal y una reducción del apetito, frecuentemente tienen dificultades para alcanzar y mantener un óptimo estado nutricional, lo que normalmente se traduce en una mayor vulnerabilidad para padecer ciertas enfermedades, como por ejemplo el cáncer. Tradicionalmente esta mayor incidencia de enfermedades se ha considerado parte de un proceso natural al envejecer, sin tener en cuenta que estos individuos, a su vez, tampoco presentan un estado óptimo nutricional y es necesario plantearse si, al mejorar este último, también podría mejorarse la función inmune.

En estudios sobre individuos de avanzada edad suplementados con vitamina E diariamente durante 4-5 meses, se observa una mayor producción de anticuerpos frente a la vacuna de la hepatitis B. Al serles administrado un suplemento vitamínico (con minerales), también mejora la actividad de células NK y la producción de IL-2 (Bogden y Louria, 1999). Esto refuerza la teoría de que estos individuos no alcanzan los requerimientos nutricionales diarios por medio de la dieta, lo que se traduce en una respuesta inmune empobrecida.

En otros estudios, se comprobó que suplementar zinc conjuntamente a la vitamina E resultaba más eficaz. La potente acción antioxidante de la vitamina E se vio complementada por el zinc,

que revirtió la deficiencia de linfocitos T restaurando, en cierto grado, la función hormonal del timo (Lesourd, 1997).

Sin embargo, ha sido mencionada previamente la especial precaución que se ha de tener con estos suplementos vitamínicos que contienen minerales, por lo que quizás otro modo de suplementación más adecuado sean los alimentos enriquecidos. En estos también surge un inconveniente: no todos los individuos de avanzada edad presentan los mismos requerimientos nutricionales, estos varían también con el sexo y estos alimentos enriquecidos probablemente serían consumidos en similar cantidad por hombres y mujeres.

En base a argumentos evolutivos, unas elecciones alimentarias adecuadas deberían ser suficientes para mantener un estado óptimo de salud, así como un correcto funcionamiento del sistema inmune. La mejor opción serían dietas altas en fibra (vegetales y frutas) y bajas en grasas saturadas. Sin embargo, evolutivamente el ser humano solo se encontraría preparado para mantener este óptimo estado de salud hasta los 40 o 50 años (esperanza de vida natural siglos atrás). Es decir, el aumento de la esperanza de vida en los dos últimos siglos hace que este argumento evolutivo no sea suficiente. Por otro lado, sí es indicativo de que la **población adulta** puede mantener un estado nutricional óptimo sin necesidad de suplementación.

Se podría considerar lo mismo en el caso de **niños y adolescentes**, aunque sin dejar de tener en cuenta que los requerimientos nutricionales se ven incrementados en proporción. Por otro lado, varios estudios señalan la importancia de la **lactancia y de la alimentación durante el embarazo**. Dado que aproximadamente un tercio de las muertes en neonatos se producen por infecciones (Le Doare *et al.*, 2017), se refuerza la teoría del impacto de un sistema inmune inmaduro. Este es un hecho que ha insinuado una posible relación de la alimentación de la madre y el estado inmune del neonato. Esta hipótesis se apoya en un concepto básico de la inmunología: una nutrición óptima incrementa en cantidad y calidad los anticuerpos y estos, a su vez, son traspasados al feto. No existe una evidencia clara sobre la necesidad de utilizar suplementos multivitamínicos en este caso, solo un meta-análisis de estudios sobre más de 135000 mujeres, reveló que de aquellas que utilizaban este tipo de suplementación nacieron niños con un peso ligeramente superior (Haider y Bhutta, 2017).

Sin dejar de tener en cuenta el impacto de la alimentación de la madre durante el embarazo, resulta fundamental el papel de la lactancia. Un estudio en Chicago realizado en 1920 sobre más de 20000 madres, expuso que aquellos neonatos que no fueron amamantados experimentaron una mortalidad superior por causas gastrointestinales y respiratorias, entre otras (Newburg, 2009). Esto se debe, en gran medida, a que la microbiota de aquellos bebés

que han sido amamantados está predominantemente formada por *Bifidobacterium bifidum* y lactobacilos (gracias a los azúcares de la leche materna que estimulan su crecimiento), mientras que aquellos que no son amamantados presentan una microbiota más similar a la de un adulto (Macpherson *et al.*, 2017). Esta primera microbiota mencionada genera un entorno más ácido que dificulta la colonización por parte de otros agentes patógenos. La leche materna contiene una amplia variedad de factores solubles implicados en el desarrollo y la maduración del sistema inmune del niño (Tabla 2).

Compuestos con actividad antimicrobiana	Inmunoglobulinas (IgA, IgG...) Lactoferrina Anticuerpos Oligosacáridos y prebióticos Leucocitos y citoquinas Caseína
Compuestos relacionados con el desarrollo inmunológico	Macrófagos Neutrófilos Linfocitos (linfocitos T) Citoquinas Factores de crecimiento Hormonas Ácidos grasos poliinsaturados
Compuestos antiinflamatorios	Citoquinas (ej. IL-10) Ácidos grasos poliinsaturados Hormonas y factores de crecimiento

Tabla 2. Compuestos con propiedades inmunológicas en la leche materna. Adaptado de Field (2005).

Los evidentes beneficios inmunológicos de la lactancia en el niño han generado una controversia en torno a las leches artificiales. Estudios epidemiológicos en zonas muy pobladas del mundo concluyeron que aquellos niños alimentados con leches artificiales presentaban mayor riesgo de padecer enfermedades gastrointestinales. En países desarrollados se observó que el 90% de los niños que padecían enterocolitis necrotizante habían sido alimentados con leches artificiales (Newburg y Walker, 2007). Esto confirma experimentalmente la evidencia de que la leche materna presenta unos beneficios inmunológicos de los que carece la leche artificial.

4. LA MICROBIOTA INTESTINAL

Se conoce por microbiota al conjunto de microorganismos cuyo hábitat natural es el organismo. En concreto, la microbiota intestinal es aquella localizada tanto en intestino

delgado como en el intestino grueso, donde se encuentra la concentración más elevada de microorganismos, superando los 100 trillones (Tomasello *et al.*, 2016).

El asentamiento de una microbiota definida en el individuo se produce en torno a los tres años, aunque el tracto intestinal comienza a ser colonizado desde el nacimiento. Ya en los primeros años de vida resulta evidente la influencia de la alimentación. Como ya se ha comentado, en general, los niños alimentados mediante la leche materna presentan mayoritariamente poblaciones de *Bifidobacterium* (hasta un 90% de la microbiota intestinal total), mientras que niños alimentados por leches artificiales presentan una microbiota más variada (Laparra y Sanz, 2010). Del mismo modo, se encuentran diferencias evidentes entre vegetarianos/veganos e individuos con una alimentación omnívora. Ambos (aunque en mayor medida los veganos) presentan un menor número de *Bacteroides*, *Bifidobacterium* y *Enterobacteriaceae* en su microbiota intestinal. Esto se debe a que las dietas vegetarianas/veganas suelen ser altas en carbohidratos y fibra, que generan un ambiente más ácido en el intestino debido a la degradación de la fibra por parte de exoenzimas que deriva en ácidos grasos de cadena corta responsables de la reducción del pH. Se ha comprobado que este tipo de microorganismos mencionados previamente, proliferan con mayor facilidad en condiciones de pH más elevadas (Zimmer *et al.*, 2012). Otro ejemplo más específico de esta influencia se produce en la población japonesa, que presenta enzimas de origen microbiano necesarias para digerir algunas algas rojas, mientras que individuos norteamericanos no presentan estas enzimas (Kau *et al.*, 2011). Se está estudiando el hecho de si los cambios en la microbiota expuestos en los ejemplos anteriores resultan beneficiosos o son meras adaptaciones.

La composición de esta microbiota intestinal resulta especialmente importante si se tiene en cuenta que estos microorganismos son capaces de impedir la proliferación de agentes patógenos, estimular el sistema inmune, regular la absorción de nutrientes e intervenir en el metabolismo, entre otras funciones (Tomasello *et al.*, 2016). La colonización por parte de microorganismos patógenos es inusual debido a que estos se encuentran peor adaptados al medio y no compiten eficientemente con la microbiota habitual, además de que esta microbiota estimula respuestas inmunes en contra de estos patógenos. Un ejemplo de esta situación resulta la posible diseminación de *Salmonella enterica* subsp. *enterica*, un microorganismo patógeno fácilmente adquirible por la ingesta de alimentos en mal estado o vegetales y frutas que no se encuentren lo suficientemente limpias: en la mayoría de casos esta diseminación no tiene éxito por la respuesta inmune que lleva a cabo la microbiota

intestinal por medio de los receptores tipo Toll (RTT) al reconocer estos alguno de los metabolitos, toxinas o componentes de la *Salmonella enterica* (Hooper y MacPherson, 2010).

Ya que la composición de la microbiota intestinal es perfectamente variable, la alimentación puede convertirse en una herramienta indispensable para modificar la proporción de estos microorganismos y de esta forma mejorar la función inmune, incrementar el metabolismo basal, etc. En la Figura 2 se resumen las principales funciones de la microbiota intestinal.

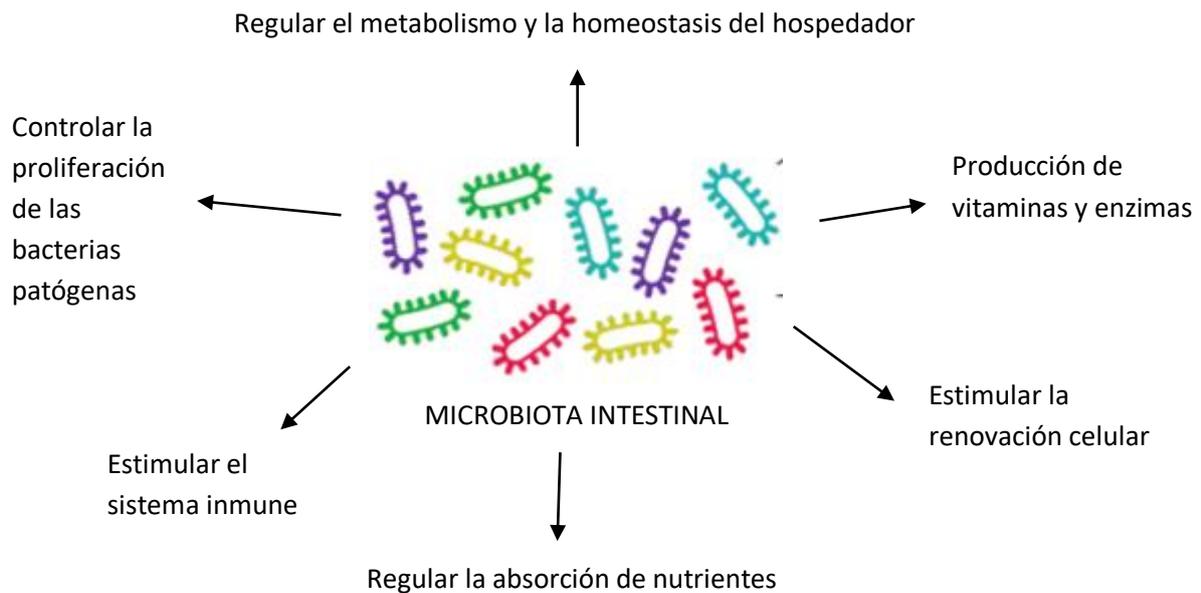


Figura 2. Funciones de la microbiota intestinal. Adaptada de Tomasello *et al.* (2016).

Esta influencia de la microbiota intestinal sobre la función inmune se explica por su interacción con el epitelio y el tejido linfático intestinal. El epitelio intestinal constituye en sí una primera barrera física de defensa. Su permeabilidad se ve determinada en gran medida por la microbiota, ya que son capaces de fortalecer la capa de mucosa que recubre el epitelio y sintetizar péptidos con acción antimicrobiana para evitar la colonización de otros microorganismos patógenos (Laparra y Sanz, 2010). Numerosos estudios clínicos y experimentales han demostrado que un epitelio intestinal degradado, y por tanto muy permeable, permite el paso de un mayor número de agentes patógenos y antígenos, lo que resulta en una mayor incidencia de infecciones y procesos inflamatorios crónicos como las Enfermedades Intestinales Inflamatorias (EII) (ej: Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa) (Lallès, 2016). Por este motivo, perder parte de esta microbiota intestinal se traduce en una vulnerabilidad superior a infecciones y enfermedades de carácter autoinmune/inflamatorio, por lo que se recomienda la toma de probióticos en el tratamiento de la diarrea

(especialmente en la diarrea por la toma de antibióticos) y de prebióticos de forma habitual (alimentos ricos en fibra pueden constituir el prebiótico ideal para prevenir infecciones, así como brotes en individuos con una EII). Sin embargo, no solo los microorganismos patógenos pueden desencadenar procesos no deseables. Microorganismos encontrados en grandes proporciones en la microbiota intestinal como *Enterococcus faecalis* o *Bacteroides fragilis* pueden convertirse en patógenos oportunistas cuando el epitelio intestinal se encuentra degradado, pudiendo ocasionar bacteriemias y endocarditis. Estos procesos son especialmente frecuentes en individuos inmunodeprimidos, pero no tienen especial importancia en individuos sanos y bien alimentados (Hooper y MacPherson, 2010).

Cuando se altera la composición de la microbiota intestinal normal se dice que se ha producido una disbiosis. Este fenómeno está íntimamente relacionado con el progreso y/o aparición de una EII. Al verse alterada la microbiota intestinal, se ve modificada la integridad del epitelio intestinal y su permeabilidad, permitiendo la colonización por parte de microorganismos patógenos (ej. *Clostridium difficile*) y desencadenando los procesos inflamatorios característicos de estas enfermedades. (Tomasello *et al.*, 2016). En la Figura 3 se presentan las principales causas y enfermedades que pueden desencadenar y ocasionar una disbiosis.

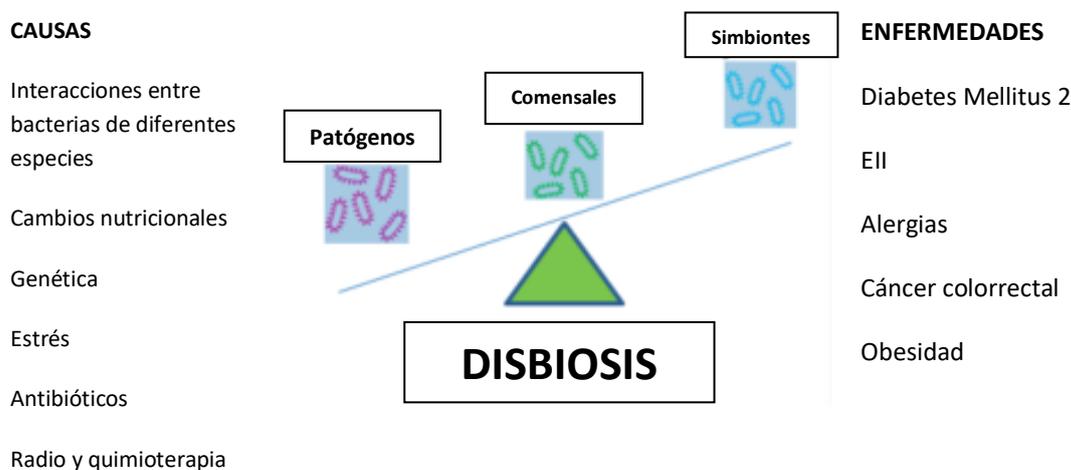


Figura 3. Principales causas desencadenantes de una disbiosis. Enfermedades posiblemente desencadenadas por una disbiosis. Adaptada de Tomasello *et al.* (2016).

Para que se mantenga una relación simbiótica entre el organismo y la microbiota intestinal es importante la sincronización del sistema inmune innato y adaptativo. Si el sistema inmune innato presenta una respuesta insuficiente, el sistema inmune adaptativo tratará de compensar esta deficiencia, pudiendo reaccionar en contra de la microbiota intestinal, ya que no reconocería aquellos microorganismos como beneficiosos (Thaiss *et al.*, 2014). También podría darse que, a causa de una alimentación deficiente, la respuesta inmune en la región

intestinal se viera reducida, siendo esta esencial para impedir que la microbiota invada el epitelio intestinal y lo penetre (Hooper y MacPherson, 2010).

El sistema inmune innato tiene la capacidad de distinguir entre microorganismos potencialmente patógenos y aquellos que no lo son y que pertenecen a la microbiota intestinal. Esto es gracias a la identificación de los antígenos implicados por medio de los Receptores de Reconocimiento de Patrones (RRP) y los Receptores Tipo Toll (RTT), que impiden que moléculas producidas por la microbiota intestinal y presentes habitualmente en el organismo sean reconocidas como extrañas. Estas moléculas se conocen como Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PMAP) (Purchiaroni *et al.*, 2013). En mamíferos, los RTT se encuentran en macrófagos, neutrófilos, células dendríticas (CD) y células del epitelio intestinal o enterocitos (CE), entre otras. En la Figura 4 se presenta de forma gráfica este proceso. Esto conduce a la conclusión de que, regulando la expresión de estos RTT, puede también regularse la función inmune. Esto ha sido demostrado; a través de los PMAP se puede regular la expresión de RTT en las células inmunes (Purchiaroni *et al.*, 2013). Las células del epitelio intestinal están directamente involucradas en los procesos inmunitarios, además de su función digestiva, secretora y de absorción. Son capaces de transportar inmunoglobulinas y de presentar antígenos en su superficie, esto significa que permiten la interacción con otras células del sistema inmune y pueden participar en la respuesta inflamatoria contra posibles agentes patógenos.

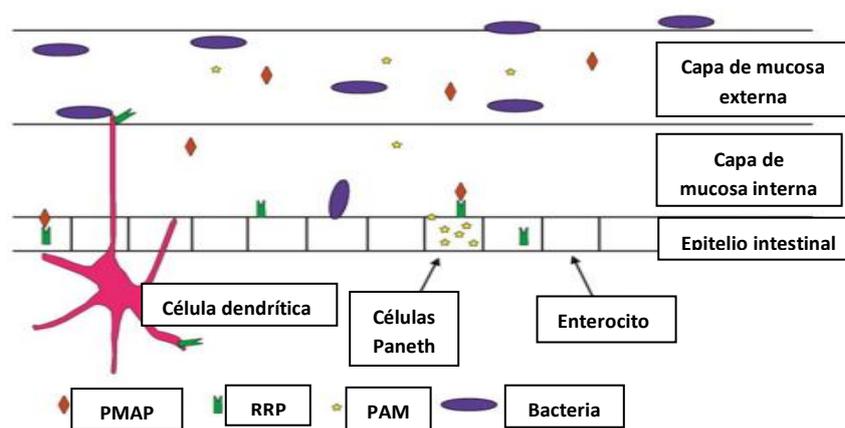


Figura 4. Reconocimiento de los PMAP por parte de CD y CE a través del epitelio y de las distintas capas que lo protegen. Tomada de Salzman (2011). El epitelio intestinal cuenta con varias capas de protección como son la mucosa que él mismo produce y la aglomeración de los distintos microorganismos que componen la microbiota intestinal. Estos microorganismos no suelen suponer una amenaza gracias a los RRP presentes en CD y CE que reconocen los PMAP producidos por la microbiota intestinal. En el caso de que el epitelio esté muy degradado, estos microorganismos podrían fácilmente atravesarlo. Por otro lado, aquellos microorganismos que no fueran propios de la microbiota intestinal, al no presentar PMAP, no serían reconocidos como beneficiosos y, en estas condiciones de función inmune degradada y/o epitelio intestinal degradado, atravesarían el epitelio intestinal produciendo una infección.

En cuanto a la relación entre la microbiota intestinal y el sistema inmune adaptativo, es importante considerar que la lámina propia (membrana mucosa que tapiza el tubo digestivo), presenta un elevado número de macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y linfocitos B secretores de IgA, aunque son de especial importancia la presencia de CE especializadas, llamadas tradicionalmente células M. Estas células M actúan de “guía”, presentando en su superficie antígenos que se encuentran en la luz intestinal y transportando a las bacterias intestinales hacia las CD. Sin embargo, no son éstas las encargadas de eliminarlas, la mayoría de bacterias son eliminadas gracias a los macrófagos, mientras que aquellas que son transferidas a las CD sobreviven. En individuos sanos, los antígenos que presentan en su superficie las CD inhiben la acción de los linfocitos T para mantener la tolerancia a los antígenos propios de la microbiota intestinal y de los alimentos, mientras que aquellas que presenten el antígeno CD103 migrarán hacia el tejido linfoide donde interactuarán con linfocitos no diferenciados provocando su diferenciación en linfocitos efectores que se encargarán de llevar a cabo la respuesta inmune ante agentes patógenos (Purchiaroni *et al.*, 2013).

Por otro lado, los linfocitos B secretores de la IgA junto con las CD también representan un mecanismo protector de la microbiota intestinal. La IgA es producida por los linfocitos B presentes en la lámina propia cuando estos interactúan con las CD que presentan en su superficie antígenos propios de los microorganismos intestinales. Esta IgA (llamada IgA protectora) se transporta a la luz intestinal, concentrándose en la mucosa donde se une a las bacterias intestinales y limita el acceso de éstas al epitelio (Salzman, 2011). Este proceso de protección que relaciona a las CD, células M e IgA queda ilustrado en la Figura 5.

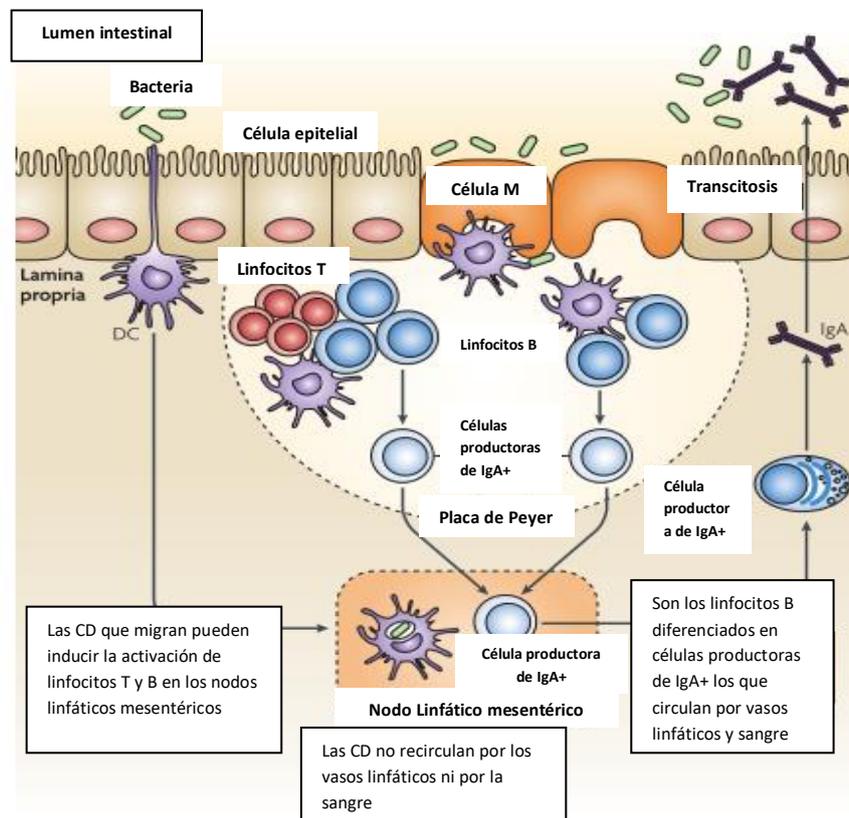


Figura 5. Producción de IgA para impedir la entrada de agentes patógenos. Adaptada de Hooper y MacPherson (2010). Las CD entran en contacto con las bacterias del intestino en distintos sitios, pueden hacerlo a través del epitelio o cuando los microorganismos han traspasado esta barrera en las placas de Peyer (cúmulos de tejido linfático en la mucosa) guiadas por los antígenos que presentan las células M. En el primer caso las CD terminarán migrando a las placas de Peyer y, una vez allí, todas las CD presentes que hayan interactuado con microorganismos inducirán a los linfocitos B para que se diferencien en células plasmáticas productoras de IgA y estas secretarán la IgA que, al asociarse con el epitelio intestinal, limitan la penetración por parte de agentes patógenos.

En principio se presentan dos sistemas especializados de defensa en el epitelio intestinal que implican a la microbiota intestinal: el sistema intestinal de la fosfatasa alcalina (FIA) y las proteínas de choque térmico inducibles (PCTI). En la Figura 6 se presenta un esquema del mecanismo de acción de estas proteínas. La FIA se encarga de mantener el pH adecuado en las CE por medio de la secreción de bicarbonato. Por otro lado, inhibe la inflamación intestinal por medio de la desfosforilación del ATP libre en la luz intestinal (que resulta ser un fuerte pro-inflamatorio), y la liberación de adenosina libre que es un fuerte anti-inflamatorio. Esta fosfatasa se produce en las CE del intestino delgado y se secreta tanto a la luz intestinal como a los vasos sanguíneos más cercanos. Recientemente se ha demostrado que la FIA no solo se encarga de estas funciones, sino que también detoxifica el organismo de los componentes microbianos y ayuda a constituir la microbiota intestinal y a evitar las disbiosis. Ratones sin el gen proveedor de esta enzima presentaron una microbiota diferente de aquellos que sí lo tenían. En el caso de las PCTI, están relacionadas con la proliferación celular, la apoptosis y la respuesta inmune; estas PCTI pueden ser inducidas por compuestos derivados de la microbiota

intestinal, incluidos componentes estructurales, metabolitos y toxinas. La ingesta de alimentos es capaz de estimular el sistema FIA *per se*, mientras que un periodo de hambruna ocasionaría el efecto contrario (Lallès, 2016).

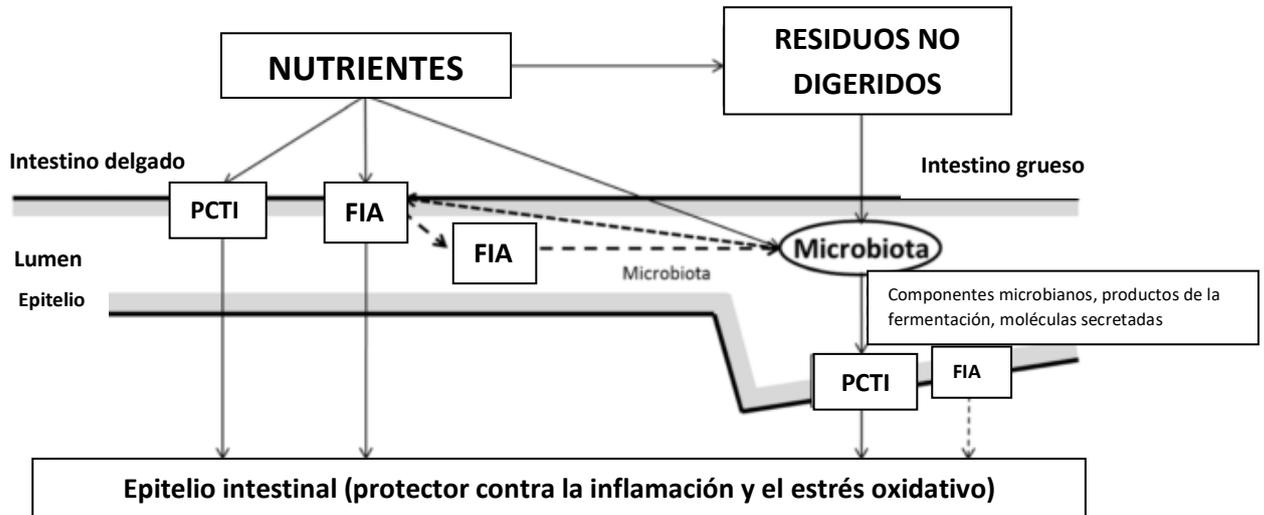


Figura 6. Acción de la FIA y las PCTI en intestino delgado y grueso. Adaptado de Lallès (2016). Los componentes de la comida pueden inducir las PCTI y la FIA en el epitelio del intestino delgado, mientras que en el intestino grueso son los compuestos derivados de la fermentación de la microbiota intestinal y otros compuestos derivados de la misma los que las inducen. La FIA luminal controla la microbiota intestinal en el intestino delgado e incluso en el intestino grueso cuando es capaz de esquivar la digestión en el intestino delgado. Ambas, las PCTI y la FIA, tienen un potente poder antioxidante y anti-inflamatorio y terminan protegiendo el epitelio intestinal, volviéndolo resistente a patógenos y a la propia microbiota intestinal.

5. DESNUTRICIÓN Y OBESIDAD: ¿CÓMO SE VE AFECTADO EL SISTEMA INMUNE?

Obesidad y sobrepeso son dos de los problemas de salud cuya prevalencia ha incrementado desproporcionadamente desde finales del siglo XX en países desarrollados. Una dieta alta en grasas saturadas y carbohidratos y un ritmo de vida sedentario son los principales factores de riesgo para padecer este tipo de enfermedad. Por otro lado, la malnutrición sigue siendo un problema con difícil solución en aquellos países subdesarrollados, mientras que en países desarrollados resulta cada vez más frecuente encontrar problemas de desnutrición a causa de algún trastorno alimenticio tipo anorexia o bulimia nerviosa. Diversos estudios desde principios de los 90 han relacionado este tipo de problemas de salud con una alteración de la función inmune.

La obesidad puede ser definida como una ganancia de peso y acumulación de tejido adiposo excesiva, muy por encima de los límites saludables. Es precisamente esta acumulación de tejido adiposo la que genera una alteración de la respuesta inmune y un estado de inflamación crónica. Para entender esta relación es importante distinguir entre el tejido adiposo pardo

(que posee la capacidad de regular la temperatura corporal en base a los cambios de temperatura externos y puede variar en función de la acción de ciertas hormonas como las tiroideas) y el blanco (que se encuentra en mayor proporción). El tejido adiposo blanco ha demostrado presentar una relación más estrecha con la función inmune, especialmente aquel que rodea a los órganos internos, también llamado tejido adiposo visceral. Éste concentra leucocitos, incluyendo linfocitos CD4 y CD8, linfocitos T reguladores (T_{reg}), células NK, linfocitos B y macrófagos (Agrawal *et al.*, 2017).

El estado de inflamación crónico asociado a la obesidad ha demostrado tener su origen en un aumento de la concentración de moléculas pro-inflamatorias circulantes (Exley *et al.*, 2014). La sobrealimentación ocasiona el aumento de tejido adiposo, donde los adipocitos aumentan su tamaño para permitir la acumulación de una mayor cantidad de grasa. Estos adipocitos hipertrofiados fracasan en su tarea de acumular energía, conduciendo a una disfunción del tejido adiposo que aumenta la producción de citoquinas y ácidos grasos pro-inflamatorios. Estas citoquinas pro-inflamatorias son, entre otras, el $TNF\alpha$, la IL-6 y la proteína C reactiva. Este proceso ha sido observado tanto en ratones como en adultos obesos y con sobrepeso. También en adolescentes y niños con sobrepeso. (De Heredia *et al.*, 2012).

La variación del número de leucocitos a causa de este proceso inflamatorio se traduce en un aumento de neutrófilos y monocitos (responsables de una respuesta inmune más inmediata e inespecífica) y una reducción de los linfocitos T y B, así como su diferenciación y maduración, lo que supone una disminución de la respuesta inmune adaptativa o específica, como así lo demuestran estudios en los que individuos obesos presentaron una menor producción de anticuerpos frente a ciertas vacunas y una menor respuesta en las pruebas cutáneas para el diagnóstico de alergias (De Heredia *et al.*, 2012).

Por otro lado, contribuye a este proceso inflamatorio la secreción de otras moléculas bioactivas por parte de los adipocitos, muchas de las cuales tienen funciones inmuno-moduladoras. Es el caso de la leptina y adiponectina, dos hormonas que intervienen en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos, pero cuya función se expande al sistema inmune. La leptina estimula la producción de monocitos y su diferenciación en macrófagos, modula la activación de células NK e induce la producción de citoquinas pro-inflamatorias como el $TNF\alpha$, IL-6 o IL-12. En estudios con animales, la ausencia de leptina se asoció a defectos en la función inmune (De Heredia *et al.*, 2012). En cambio, la adiponectina tiene capacidad anti-inflamatoria y posee funciones inmuno-moduladoras antagónicas a las de la leptina: inhibe la actividad de macrófagos y la producción de $TNF\alpha$, así como la diferenciación

de monocitos en macrófagos y estimula la liberación de moléculas anti-inflamatorias como son la IL-10 o IL-1. Los niveles de leptina se asocian de forma directamente proporcional con la acumulación de tejido adiposo, mientras que la adiponectina mantiene una relación inversamente proporcional (Samartín y Chandra, 2001). En la Figura 7 se muestra la relación entre los adipocitos y macrófagos en un contexto de inflamación crónica como es la obesidad.

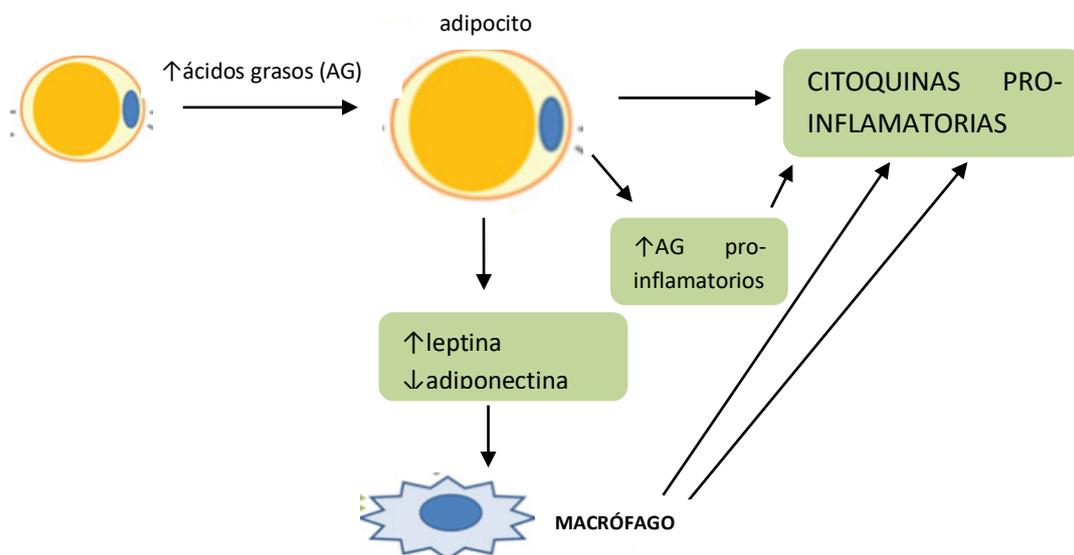


Figura 7. Esquema de los principales agentes causales en la inflamación crónica en estados de obesidad. Adaptado de De Heredia *et al.* (2012). Con la hipertrofia de los adipocitos y la consecuente disfunción del tejido lipídico se aumenta la producción de ácidos grasos y citoquinas pro-inflamatorias de manera directa. Por otro lado, se estimula la producción de leptina y se reduce la adiponectina lo que aumenta la retención de macrófagos en el tejido adiposo, en estas circunstancias, estos empeoran el estado pro-inflamatorio.

Este estado de inflamación crónica también se ve retroalimentado por la producción de macrófagos. Los adipocitos secretan moléculas pro-inflamatorias y otras hormonas que a su vez también estimulan la producción de moléculas pro-inflamatorias y quimioquinas que generan un gradiente quimiotáctico que atrae a los monocitos hacia el tejido adiposo, donde se diferenciarán en macrófagos (Patel *et al.*, 2013). Los macrófagos son los leucocitos más abundantes en el tejido adiposo y también ocupan un lugar crucial en este proceso inflamatorio. En animales sin sobrepeso, los macrófagos dispersos en el tejido adiposo blanco se encuentran en un fenotipo tradicionalmente considerado activado y anti-inflamatorio (M2). Sin embargo, en sujetos obesos, además de verse incrementado notablemente el número de macrófagos, estos también varían de su forma anti-inflamatoria a un fenotipo pro-inflamatorio. Los macrófagos generadores de un ambiente pro-inflamatorio (tradicionalmente llamados M1) se agregan en torno a los adipocitos necróticos en el tejido inflamado, formando “crown-like structures” o estructuras en forma de corona, donde producen citoquinas pro-inflamatorias como el TNF α y la IL-6. Del mismo modo, los linfocitos B también padecen un cambio

desfavorable en su función en los casos de obesidad, estimulando la producción de anticuerpos que activan a los macrófagos y promueven la inflamación, pudiendo incluso afectar a la supervivencia de los linfocitos T_{reg} . Si estos linfocitos T_{reg} se ven reducidos en número pueden desarrollarse alergias, inmunopatologías y enfermedades autoinmunes. Además, estos linfocitos T_{reg} son capaces de estimular la producción de IL-10 que, a su vez, mantiene a los macrófagos en su estado anti-inflamatorio (Exley *et al.*, 2014). En la Figura 8 se plantea el microambiente celular de los adipocitos en individuos delgados en contraste con el que se desarrolla en individuos obesos.

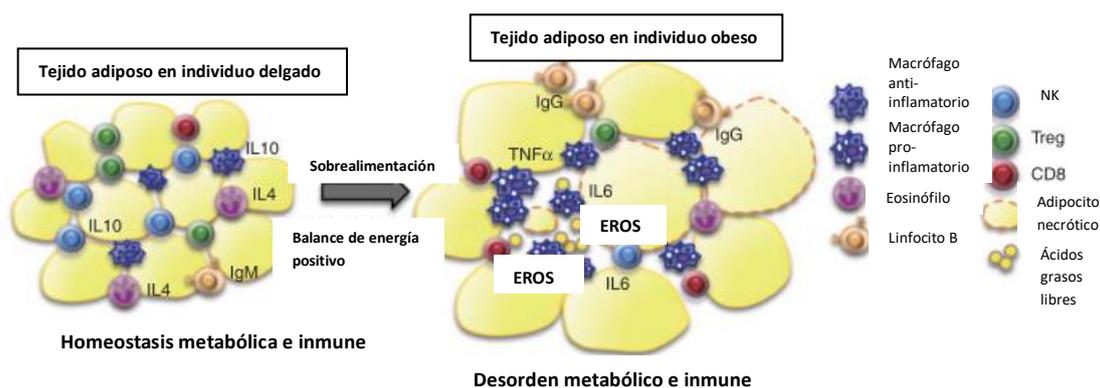


Figura 8. Asociación de adipocitos y otras moléculas en un individuo delgado y uno obeso. Adaptada de Exley *et al.* (2014). En el tejido adiposo de un individuo delgado se observan adipocitos rodeados de distintas células inmunitarias como son los linfocitos T_{reg} , interleuquinas mayoritariamente anti-inflamatorias y macrófagos generadores de un estado anti-inflamatorio (Lipid-laden M1). Sin embargo, en el tejido adiposo de un individuo obeso es evidente la hipertrofia de los adipocitos, algunos de ellos necróticos (ruptured adipocytes), rodeados de un número mayor de moléculas pro-inflamatorias ($TNF\alpha$, IL-6), EROs, macrófagos generadores de un ambiente pro-inflamatorio y un menor número de linfocitos T_{reg} .

Recientemente, se ha investigado la posibilidad de que la producción de todas estas citoquinas y moléculas pro-inflamatorias puedan regular la adipogénesis. Siendo así, un estado inflamatorio crónico en casos de obesidad prolongada puede favorecer la formación de nuevos adipocitos y la perpetuación del proceso inflamatorio y sus consecuencias (Pond, 2005).

En el extremo opuesto se encuentran los casos de anorexia nerviosa (AN) y bulimia nerviosa (BN). Los individuos que padecen AN se caracterizan por tener un miedo irracional a la grasa, una percepción distorsionada de las dimensiones de su cuerpo y una obsesión por la pérdida de peso; los pacientes con BN se inducen el vómito cuando ingieren alimentos con la intención de perder peso, también es característica la toma de diuréticos. Ambas enfermedades se asocian a altas morbilidades y mortalidades, debido a la posible inmunosupresión (que se traduce en infecciones en el tracto respiratorio, entre otras) y/o hipovolemias y desbalance de electrolitos.

En pacientes con AN frecuentemente se observa leucopenia y, en ocasiones, linfocitosis, al igual que en los casos de BN. Aun siendo bajos estos valores al ser comparados con los de otros grupos control, no suelen encontrarse por debajo de lo establecido, sino justo en el límite (Jos, 1997).

Sin embargo, no son tan frecuentes las infecciones en estos pacientes como cabría esperar, como ocurre en los casos de malnutrición simple. De hecho, se ha asociado la aparición de infecciones en estos individuos con los procesos de readaptación a una alimentación normal o de alimentación parenteral, esto apunta a que el hambre puede que suprima la aparición de ciertas infecciones (Marcos, 1997). La principal explicación para esto puede que sea la ingesta de proteínas. En los casos de malnutrición simple los individuos presentan deficiencias nutricionales generales, incluyendo las proteicas, mientras que en pacientes con AN o BN los requerimientos nutricionales de proteínas y micronutrientes suelen cumplirse, al contrario de lo que ocurre con las grasas o los hidratos de carbono, macronutrientes que estos pacientes suelen suprimir de su dieta para evitar la ganancia de peso. Por otro lado, una de las principales deficiencias resulta ser la de hierro, de manera que estos pacientes suelen presentar cuadros críticos de anemia. Una bajada de hierro circulante en sangre se traduce en una inhibición del crecimiento bacteriano, ya que la quelación del hierro resulta imprescindible para ello (Marcos, 1997).

Además, en estos pacientes se genera un estado de hipercortisolismo, especialmente en aquellos casos en los que se prolonga más la enfermedad. La secreción de cortisol reduce la ratio de linfocitos T CD4/CD8, un cociente ampliamente utilizado para evaluar estados crónicos de desnutrición. En la Tabla 3 se muestra la ratio en este tipo de individuos comparada con la de individuos sanos. La reducción de esta ratio se traduce en un descenso de los linfocitos T CD4 que puede estar relacionada con una respuesta deteriorada de los linfocitos B o de memoria, haciendo que no se produzcan los síntomas propios de los procesos de inmunización frente a un patógeno y que las infecciones se desarrollen como asintomáticas. De hecho, estos individuos no presentan la respuesta esperada en los test de hipersensibilidad realizados sobre la piel y, la proliferación de linfocitos T y B ante la inoculación de distintos anticuerpos es remarcablemente baja (Allende *et al.*, 1998). También se ha especulado con la posibilidad de que exista en el suero de estos pacientes un factor que compense estas deficiencias proliferativas y consiga mantener una respuesta normal por parte de los linfocitos (Nova *et al.*, 2002).

**PORCENTAJE DE LINFOCITOS CD4 Y CD8 EN UN GRUPO CONTROL
E INDIVIDUOS CON AN Y BN**

	Grupo control (n=22)	Anorexia nerviosa (n=16)	Bulimia nerviosa (n=10)
Edad	17.19 ± 2.50 ^a	14.68 ± 1.95 ^b	18.00 ± 2.94 ^a
CD4 (10 ⁹ /L)	1.05 ± 0.24 ^a	0.91 ± 0.17 ^a	0.41 ± 0.13 ^b
CD4*	0.41 ± 0.11 ^a	0.43 ± 0.19 ^a	0.19 ± 0.19 ^b
CD8 (10 ⁹ /L)	0.67 ± 0.02 ^a	0.81 ± 0.09 ^b	0.54 ± 0.05 ^a
CD8*	0.26 ± 0.09 ^a	0.38 ± 0.09 ^b	0.26 ± 0.09 ^a
CD4/CD8 ratio	1.56 ± 0.51 ^a	1.11 ± 0.24 ^b	0.66 ± 0.30 ^c

* Porcentaje/100

Tabla 3. Resultados de las ratios CD4/CD8 obtenidas en un estudio sobre individuos con AN y BN comparados con los obtenidos de un grupo control. Adaptada de Marcos (1997).

Asimismo, pueden darse casos de malnutrición iniciados por una infección. La infección derivaría en la producción de citoquinas pro-inflamatorias (como la IL-1 o la IL-6) que desencadenan una fase en la que el individuo experimenta fiebre, falta de apetito e hipermetabolismo celular. Estas citoquinas estimulan el eje hipotalámico pituitario adrenal, favoreciendo la secreción de cortisol y desencadenando las consecuencias explicadas anteriormente en relación con el hipercortisolismo (Marcos, 2000).

6. EL ROL DE LA NUTRICIÓN EN LA INCIDENCIA Y/O EVOLUCIÓN DE DETERMINADAS ENFERMEDADES

A. Cáncer

Dada la prevalencia y elevada incidencia de esta enfermedad, muchas veces referida al aumento de esperanza de vida y los cambios de hábitos sucedidos en los dos últimos siglos, resulta interesante profundizar en su relación con el sistema inmune y la dieta. El sistema inmune ha demostrado tener un papel en la destrucción de células tumorales sin afectar a tejidos normales e incluso prevenir la posible recurrencia del cáncer por medio de la memoria inmunitaria. Para entender esta relación es importante situarse en el “microambiente” en el que se desarrolla el cáncer donde el sistema inmune ocupa un lugar especial. Por medio de las células inmunitarias y aquellas moléculas producidas por estas últimas, el tumor puede ver favorecido su crecimiento en un “microambiente” de inflamación crónica, o bien puede verse eliminado por una respuesta agresiva de inflamación aguda. Esto es debido a que el sistema inmune es capaz de reconocer y rechazar tumores ya que estos suelen presentar en su

superficie determinados antígenos reconocibles por los anticuerpos, este hecho fue el principal motivo para el desarrollo de la inmunoterapia, un tipo de tratamiento innovador y prometedor en busca de la cura del cáncer (Kono y Rock, 2008). En base a esta capacidad para presentar antígenos específicos podemos distinguir entre unos tipos de cáncer más inmunogénicos y otros que no lo son tanto. Por ejemplo, son especialmente inmunogénicos aquellos cuyo origen suele ser una infección viral, como el cáncer de cérvix (causado por el papilomavirus) o el cáncer de hígado (muchas veces inducido por el virus de la hepatitis B) (Finn, 2012).

Por otro lado, se ha estimado que la dieta puede modificar hasta en un 30% la posibilidad de desarrollar cáncer en los países occidentales, convirtiéndose en el segundo factor de riesgo modificable más importante, después del tabaco (Key *et al.*, 2004). En la Tabla 4 se muestra la relación entre los principales tipos de cáncer y determinados alimentos.

	Alimentos cuyo consumo suponen un factor de riesgo	Alimentos con posibles propiedades preventivas
Cáncer de colon	Alimentos ricos en grasa saturada, carnes rojas y carnes procesadas (ternera, cerdo y cordero)	Alimentos ricos en fibra y folatos (frutas y verduras, cereales integrales)
Cáncer nasofaríngeo	Pescado a la salazón	
Cáncer de estómago	Alimentos conservados a la salazón	Frutas y vegetales ricas en vitamina C
Cáncer de pecho	Alimentos ricos en grrasa saturada	Alimentos ricos en ácidos grasos monoinsaturados (ej: aceite de oliva)
Cáncer de hígado	Alimentos contaminados con aflatoxina	
Cáncer de páncreas	Carnes	Frutas y vegetales
Cáncer de pulmón		Alimentos ricos en vitamina A (ej: zanahorias)
Cáncer de cérvix		Frutas y vegetales ricos en carotenoides y folatos
Cáncer de ovario	Alimentos ricos en grasas o derivados lácteos	Vegetales
Cáncer de próstata	Carnes rojas, derivados lácteos, alimentos ricos en grasas saturadas	Alimentos ricos en vitamina E y selenio

Tabla 4. Relación entre los principales tipos de cáncer y determinados alimentos. Adaptado de Willett (1995) y de Key *et al.* (2004).

En principio, aquellos tipos de cáncer propios del tracto gastrointestinal son los que más se ven afectados por la dieta, quizás por la interacción directa de los antígenos de estos alimentos sobre el epitelio y por la acción de la microbiota intestinal. Por ejemplo, la ingesta de carnes rojas promueve un tipo de metabolismo en la microbiota intestinal en el que se generan aminas policíclicas carcinogénicas; del mismo modo, los nitritos y nitratos añadidos a las

carnes procesadas con el fin de conservarlas también han demostrado tener un efecto potencialmente carcinogénico (Campbell, 2016). El cáncer de colon probablemente es el que mantiene una relación de causalidad más estrecha con la alimentación, ya que individuos que padecen este tipo de cáncer mantuvieron a lo largo de su vida o durante largos periodos de tiempo una dieta pobre en fibra y alta en carnes rojas y procesadas (Willett, 1995).

Sin embargo, no solo estos tipos de cáncer suelen guardar relación con la alimentación. El cáncer de pecho ha sido estudiado extensamente y ha sido relacionada su incidencia con la ingesta elevada de grasas de origen animal. Por otro lado, la restricción calórica ha demostrado ser beneficiosa (Key *et al.*, 2004).

En general, frutas y verduras han demostrado reducir el riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer, especialmente los de la cavidad oral, esófago, estómago y colon. Este grupo de alimentos es muy heterogéneo y probablemente no todos los tipos de frutas y verduras sean igual de efectivas en la prevención de estos tipos de cáncer. Por ejemplo, aquellos ricos en carotenoides, vitamina C y licopenos, como el tomate o las zanahorias y el grupo de las crucíferas, son especialmente interesantes y están siendo investigadas por sus posibles propiedades anticancerosas. Los estudios que se están realizando con suplementos multivitamínicos en grupos control y experimentales están siendo prometedores pero aún es demasiado pronto para establecer una relación directa entre los posibles beneficios de la suplementación y los casos de cáncer, pero sí están resultando de utilidad para realzar la importancia de los folatos, unos componentes que solo se encuentran en frutas y verduras y que puede que tengan especial relevancia en la prevención del cáncer, ya que resulta más eficiente en su prevención la toma habitual de frutas y verduras que la sustitución de estas por suplementos (Key *et al.*, 2004). Por otro lado, las frutas y verduras deben ser la fuente principal de fibra en la dieta, y la falta de esta sí ha sido relacionada con la incidencia de ciertos tipos de cáncer, especialmente el cáncer de colon. La fibra acelera el tránsito intestinal y probablemente limite la absorción de ciertos compuestos carcinogénicos en la mucosa del colon. Además, la fermentación de la fibra genera ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, que promueven la diferenciación y la apoptosis de las células cancerosas (Key *et al.*, 2004).

B. Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica de carácter autoinmune que consiste en un estado de inflamación agresiva que ocasiona un daño progresivo en las articulaciones. Los pacientes que padecen esta enfermedad dicen experimentar mejoras o empeoramiento de los síntomas en base a los cambios en la dieta, de ahí que varios estudios se centraran en la relación que esta enfermedad mantiene con los alimentos y en descubrir aquellos que mejoran los síntomas y aquellos que los empeoran y que por tanto deben ser evitados. En términos generales, parece ser que una dieta rica en pescado, aceite de oliva y hortalizas tiene un efecto protector sobre estos individuos limitando el progreso de la enfermedad, mientras que el consumo de carnes rojas, cereales y derivados lácteos se relaciona con un agravamiento de los síntomas. En un estudio sobre 66 individuos que padecen la enfermedad y que siguieron una dieta vegana libre de gluten durante varios meses, se observó una bajada de los marcadores de la inflamación que se relacionó con una disminución de la respuesta inmune a los antígenos de la comida (McCann, 2007). El consumo de aceites ricos en ω -3, especialmente aquellos provenientes del pescado, ha resultado ser prometedor para paliar los síntomas propios de la enfermedad, puesto que entre sus mecanismos de acción se encuentra la inhibición de la producción de eicosanoides y citoquinas pro-inflamatorias (Martin, 1998).

Por otro lado, la dieta Mediterránea, conocida por su alto consumo de frutas y vegetales, cereales integrales, legumbres y pescado en comparación con la baja cantidad de carnes, ha demostrado reducir la inflamación en casos de cáncer y enfermedades cardíacas. Esto señaló la posibilidad de que funcionase apropiadamente en pacientes que padecían artritis reumatoide y se realizó un estudio en el que el grupo experimental de 56 individuos que padecían la enfermedad adoptaron una dieta Mediterránea y otros 56 individuos del grupo control mantuvieron una dieta típica occidental. Aquellos pertenecientes al grupo experimental observaron mejoras en sus síntomas (McCann, 2007). De esta manera, una dieta rica en vegetales también se recomienda como preventivo, debida a la relación demostrada en individuos con altos niveles de vitaminas E, C y D y la baja incidencia de esta enfermedad. Algunos minerales como el zinc y el selenio, debido a su función sobre enzimas relacionadas con la eliminación de EROS (como la superóxido dismutasa en el caso del zinc y la glutatión peroxidasa en el caso del selenio) cuyos niveles son elevados en los individuos que padecen la enfermedad, también han sido estudiadas (Darlington y Stone, 2001). Sus niveles suelen ser bajos en estos individuos, pero su suplementación genera conclusiones confusas, ya que las mejoras observadas suelen ser mínimas y en muchos casos no se experimentan cambios en los

síntomas (Silva *et al.*, 2016). En la Tabla 5 se recogen algunos de los alimentos y/o ingredientes que ayudan a aliviar los síntomas de esta enfermedad y otros que pueden empeorarlos.

Con valor protector	A evitar
Pescado azul	Azúcar
Tofu/Edamame	Carnes procesadas
Aceite de oliva virgen extra	Queso
Fruta	Bollería industrial
Verdura	Aceites ricos en ω -6
Té verde	Harinas refinadas
Cereales integrales	Glutamato monosódico
Legumbres	Aspartamo
Frutos secos	Alcohol

Tabla 5. Lista de alimentos que pueden aliviar/empeorar los síntomas de la artritis reumatoide. Realizada con las recomendaciones de la Food and Drug Administration (FDA) y la información encontrada en McCann (2007).

C. Colitis ulcerosa y Enfermedad de Crohn

Estas dos enfermedades se engloban dentro de las conocidas como EII, caracterizadas por un estado de inflamación gastrointestinal que puede producir fuertes diarreas y etapas de estreñimiento, acompañadas de caquexia. Mientras que la CU se desarrolla en zonas más localizadas del colon, la EC puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal. Se consideran enfermedades multifactoriales y en cuanto a su causalidad se barajan varias posibilidades.

Por un lado, se asocian a la función de los linfocitos T y la producción de citoquinas pro-inflamatorias. Específicamente, los linfocitos T helper 17 (T_H17), caracterizados por producir citoquinas pro-inflamatorias como la IL-17, puede que representen parte de la causalidad cuando no son controlados por los linfocitos T_{reg} . Esto se ha estudiado en animales a los que se les trató de inducir colitis mientras que les fueron transferidos estos linfocitos T_{reg} , de lo que se extrajo la conclusión de que estos linfocitos T_{reg} pueden prevenir la aparición de la enfermedad ya que algunos de ellos no desarrollaron la colitis (Round y Mazmanian, 2009).

Sin embargo, también se contempla la posibilidad de que las disbiosis puedan desencadenar las EII o que la composición de la microbiota *per se* sea la responsable, ya que la proporción de microorganismos en la microbiota intestinal de individuos que padecen una EII es

sensiblemente diferente de la de individuos sanos. Así por ejemplo, carecen de *Firmicutes* y *Bacteroidetes* que sin embargo se encuentran en grandes proporciones en individuos sanos (Purchiaroni *et al.*, 2013). Esto conduce los estudios actuales hacia la búsqueda de aquellos microorganismos que, al encontrarse en proporciones superiores o inferiores a lo usual, pueden desencadenar una respuesta inflamatoria (Round y Mazmanian, 2009) (Serban, 2015).

Algunos estudios también han relacionado las PCTI con la incidencia de estas enfermedades ya que estas pueden estimular el sistema inmune innato y adaptativo y multiplicar las respuestas autoinmunes (Tomasello *et al.*, 2016).

Al igual que la microbiota, la incidencia y progresión de estas enfermedades también puede modificarse por medio de la dieta. Algunos estudios se han centrado en cómo la nutrición enteral puede suponer un tratamiento de primera línea en estos individuos, por encima incluso de la toma de corticoides (Ruemmele, 2016). Algunos pacientes tratados con nutrición enteral compuesta únicamente por aminoácidos, ácidos grasos y nutrientes que no requieren digestión, vieron remitir sus síntomas al cabo de 14 días. Otro estudio con 22 pacientes mostró una reducción de los síntomas similar a aquella producida por la toma de prednisolona con una nutrición enteral basada en proteínas, carbohidratos, ácidos grasos de cadena larga y ácidos grasos simples, vitaminas y elementos traza (Triantafyllidis *et al.*, 2015).

La alimentación en estos pacientes es especialmente importante si se tiene en cuenta que, aproximadamente, el 85% presenta deficiencias e incluso estados de malnutrición. Esto puede deberse al estado de inflamación de la mucosa intestinal que dificulta la absorción de nutrientes, a la ingesta reducida de alimentos consecuente al estado de malestar padecido durante los brotes o bien a la reticencia de la mayoría de estos individuos para tomar determinados alimentos ricos en nutrientes puesto que dicen sentirse peor tras su ingesta, lo que los lleva a sustituirlos por otros alimentos ricos en azúcar y de poco valor nutricional tal y como apuntan algunos estudios (Vagianos *et al.*, 2014). Este estado de malnutrición y el consumo de estos alimentos poco recomendables puede ser, si no acaso la razón esencial, uno de los desencadenantes principales de la sintomatología que acompaña a estas enfermedades.

La sospecha de la influencia de la alimentación ha orientado los estudios hacia la búsqueda de una dieta específica que fuese de utilidad para aliviar o evitar los síntomas. Algunos han sugerido dietas sin cereales integrales, azúcares refinados ni productos lácteos (a excepción de aquellos que requiriesen un proceso de fermentación que sí podrían ser beneficiosos como probióticos) (Suskind *et al.*, 2018). Es frecuente en estos casos que los profesionales sanitarios desaconsejen la ingesta de fibra con la intención de reducir la cantidad de antígenos

provenientes de la comida que pasan a la mucosa inflamada. Sin embargo, la ingesta de fibra hace que la microbiota intestinal produzca ácidos grasos de cadena corta que a su vez reducen la producción de citoquinas pro-inflamatorias. En estudios sobre adultos con una EII que adoptaron una dieta baja en fibra no se encontraron diferencias con respecto a aquellos que mantuvieron una dieta normal, aunque sí reportaron síntomas con el consumo de comidas picantes o derivados lácteos. De hecho, un estudio en Japón sobre 22 adultos que padecían una EII donde la mitad de ellos adoptaron una dieta vegetariana (rica en fruta, vegetales y legumbres) durante 2 años observaron una remisión de los síntomas durante los 2 años de estudio, mientras que solo un 25% de aquellos que continuaron con una dieta omnívora consiguieron permanecer sin síntomas (Shah *et al.*, 2015). Esto podría indicar la no necesidad de excluir alimentos ricos en fibra de la dieta. En concreto, los vegetales (a excepción de las crucíferas) y frutas parecen ser las principales fuentes de fibra recomendadas, mientras que se recomienda evitar aquellas comidas ricas en aceite, que estén fritas, las bebidas carbonatadas, el café, los azúcares refinados, el alcohol o las comidas picantes (Hou *et al.*, 2014). En la Tabla 6 se resume el impacto de los alimentos mencionados y se completa con algunos más.

Aumentar el consumo de:	Reducir o eliminar el consumo de:
Cereales integrales	Azúcares y harinas refinadas
Frutos secos	Derivados lácteos (a excepción de fermentados)
Frutas	Sustancias picantes
Verdura	Alimentos fritos
Legumbres	Bebidas carbonatadas
	Café
	Alcohol

Tabla 6. Alimentos cuya ingesta mejora/empeora los síntomas de una EII. Realizada con la información encontrada en Triantafyllidis *et al.* (2015), de Tomasello *et al.* (2016) y de Suskind *et al.* (2018).

CONCLUSIONES

Según lo expuesto anteriormente, las conclusiones principales extraídas de este trabajo son:

- La alimentación tiene una repercusión directa en el sistema inmune en cuanto a que es necesario incorporar nutrientes para el mantenimiento de las células y órganos implicados en la respuesta inmunológica.
- Aunque la alimentación no es la única variable en el estado inmunológico, es una de las pocas variables que sí es modificable y cuyo potencial debe ser aprovechado para retrasar en la medida de lo posible la inmunosenescencia y evitar las enfermedades de carácter autoinmune.
- La principal fuerza coordinadora existente entre la alimentación y la función inmune es la microbiota intestinal. Los metabolitos derivados de la misma y su acción sobre el epitelio intestinal son fundamentales para la protección del individuo, pudiendo reducir los procesos pro-inflamatorios y evitar la penetración de agentes patógenos o patógenos oportunistas.
- La sobrealimentación, al derivar en un estado de obesidad, genera un estado pro-inflamatorio crónico en el individuo ocasionado por una respuesta inmunitaria forzada y constante que no se precisa. Por otro lado, la desnutrición (cuando no es simple) no aumenta la susceptibilidad de los individuos a padecer infecciones de la forma en que se esperaría, aunque sí reduce la respuesta inmunológica.
- En el caso de distintas enfermedades de carácter inmune como es el cáncer, la artritis reumatoide o las EII, la alimentación puede ser una herramienta de prevención e incluso puede constituir un tratamiento coadyuvante. El patrón de alimentación a seguir en estos casos suele ser similar: aumentar la ingesta de alimentos ricos en fibra y antioxidantes, así como las fuentes de ω -3 y por otro lado reducir la ingesta de carnes rojas, azúcares y harinas refinadas. En general, una alimentación rica en micronutrientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Agrawal, M., Kern, P. A. y Nikolajczyk, B. S. «The Immune System in Obesity: Developing Paradigms Amidst Inconvenient Truths», *Current Diabetes Reports*. 2017; 17(10): 1-14
- Allende, L. M., Corell, A., Manzanares, J., Madruga, D., Marcos, A., Madroño, A. *et al.* «Immunodeficiency associated with anorexia nervosa is secondary and improves after refeeding», *Immunology*. 1998; 94(4): 543-551
- Arias, M., Cobo, M., Jaime-Sánchez, P., Pastor, J., Marijuan, P., Pardo, J. *et al.* «Gut microbiota and systemic inflammation changes after bread consumption: The ingredients and the processing influence», *Journal of Functional Foods*. 2017; Elsevier Ltd(32): 98-105
- Azuma, M. M. *et al.* «Omega-3 Fatty Acids Reduce Inflammation in Rat Apical Periodontitis», *Journal of Endodontics*. 2018; 44(4): 604-608.
- Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., Gysemans, C., Mathieu, C. «Vitamin D: Modulator of the immune system», *Current Opinion in Pharmacology*. 2010; Elsevier Ltd 10(4); 482-496
- Bogden, J. D. y Louria, D. B. «Aging and the immune system: The role of micronutrient nutrition», *Nutrition*. 1999; 15(7-8): 593-595.
- Bonham M., O'Connor J. M., Hannigan B. M., Strain J. J. «The immune system as a physiological indicator of marginal copper status? », *Br J Nutr*. 2002; 87:393-403.
- Calder, B. Y. P. C. «Effects of fatty acids and dietary lipids on cells of the immune system Effets des acides gras et des lipides de l' alimentation sur les cellules du système immunitaire», *Proceedings of the Nutrition Society*. 1996; 6(1996): 127-150
- Calder, P. C. y Kew, S. «The immune system: a target for functional foods?», *British Journal of Nutrition*. 2002; 88(S2): S165.
- Calder, P. y Grimble, R. «Polyunsaturated fatty acids , inflammation and immunity», *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56(3): S14-19.
- Campbell, T. C. «Cancer Prevention and Treatment by Wholistic Nutrition», *J Nat Sci*. 2016; 3(10): 95-121.
- Colonna, M. «The immune system and nutrition: Homing in on complex interactions», *Seminars in Immunology*. 2015; 27(5): 297-299.

Darlington, L. G. y Stone, T. W. «Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders», *British Journal of Nutrition*. 2001; 85(03): 251.

Le Doare, K., Munblit, D., Todryk, S. M., Prentice, S. «They Are what You eat: Can Nutritional Factors during Gestation and early infancy Modulate the Neonatal immune Response?», *Immunol*. 2017; 8(8): 16413389-1641.

Exley, M. A., Hand, L., O'Shea, D., Lynch, L. «Interplay between the immune system and adipose tissue in obesity», *Journal of Endocrinology*. 2014; 223(2): R41-R48.

Failla M. L. «Trace elements and host defense: recent advances and continuing challenges», *J Nutr*. 2003; 133:S1443-S1447.

Field, C. J. «The Immunological Components of Human Milk and Their Effect on Immune Development in Infants», *Recent Advances in Nutritional Sciences*. 2005; (Marzo): 1-4.

Finn, O. J. «Immuno-oncology: Understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer», *Annals of Oncology*. 2012; 23(SUPPL.8): 8-11.

Gross R. L. y Newberne P. M. «Role of nutrition in immunologic function», *Physiol Rev*. 1980; 60:188-302.

Grimble R. F. «Effect of antioxidative vitamins on immune function with clinical applications», *Int J Vit Nutr Res*. 1997; 67:312-320.

Haider B. A. y Bhutta Z. A. «Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy», *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 13: 1-4.

De Heredia, F. P., Gómez-Martínez, S. y Marcos, A. «Chronic and degenerative diseases: Obesity, inflammation and the immune system», *Proceedings of the Nutrition Society*. 2012; 71(2): 332-338.

Hooper, L. V. y MacPherson, A. J. «Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota», *Nature Reviews Immunology*. 2010; 10(3): 159-169.

Hou, J. K., Lee, D. y Lewis, J. «Diet and Inflammatory Bowel Disease: Review of Patient-Targeted Recommendations», *YJCGH*. 2014; Elsevier, 12(10): 1592-1600.

Innes, J. K. y Calder, P. C. «Omega-6 fatty acids and inflammation», *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2018; 132(March): 41-48.

- Jos, A. «Interactions between nutrition and immunity in anorexia nervosa : in anorexia: a 1-y follow-up study», *Am J Clin Nutr.* 1997; 9(April): 85S-90S.
- Kau A. L., Ahern P. P., Griffin N. W., Goodman A. L., Gordon J. I. «Human nutrition, the gut microbiome and the immune system», *Nature.* 2011; 474:327-360.
- Key, T. J., Schatzkin, A., Willett, W. C., Allen, N. E., Spencer, E. A., Travis, R. C. «Diet, nutrition and the prevention of cancer», *Public Health Nutrition.* 2004; 7(1a): 187-200.
- Kono, H. y Rock, K. L. «How dying cells alert the immune system to danger», *Nature Reviews Immunology.* 2008; 8(4): 279-289.
- Kubena, K. S. y McMurray, D. N. «Nutrition and the immune system: A review of nutrient-nutrient interactions», *Journal of the American Dietetic Association.* 1996; 96(1): 1156-1164.
- Lallès, J. P. «Microbiota-host interplay at the gut epithelial level, health and nutrition», *Journal of Animal Science and Biotechnology.* 2016; 7(1): 1-8.
- Laparra, J. M. y Sanz, Y. «Interactions of gut microbiota with functional food components and nutraceuticals», *Pharmacological Research.* 2010; Elsevier Ltd, 61(3): 219-225.
- Lesourd, B. M. «Nutrition and immunity in the elderly: Modification of immune responses with nutritional treatments», *American Journal of Clinical Nutrition.* 1997; 66(2): 478-484.
- Macpherson, A. J., De Agüero, M. G. y Ganal-Vonarburg, S. C. «How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system», *Nature Reviews Immunology.* 2017; 17(8): 508-517.
- Marcos, A. «The immune system in eating disorders: an overview.», *Current Concepts in Clinical Nutrition.* 1997; 13(10): 853-62.
- Marcos, A. «Eating disorders: A situation of malnutrition with peculiar changes in the immune system», *European Journal of Clinical Nutrition.* 2000; 54 (Suppl I): S61-S64.
- McCann, K. «Nutrition and Rheumatoid Arthritis», *Explore: The Journal of Science and Healing.* 2007; 3(6): 616-618.
- Meydani S. N. y Beharka A. A. «Recent developments in vitamin E and immune response», *Nutr Rev.* 1998; 56:S45-S58.

Newburg, D. S. «Neonatal protection by an innate immune system of human milk consisting of oligosaccharides and glycans.», *Journal of animal science*. 2009; 87(13 Suppl): 26-34.

Newburg, D. S. y Walker, W. A. «Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk», *Pediatric Research*. 2007; 61(1): 2-8.

Nova, E., Samartín, S., Gómez, S., Morandé, G., Marcos, A. «The adaptive response of the immune system to the particular malnutrition of eating disorders», *European Journal of Clinical Nutrition*. 2002; 56 (Suppl 3): S34-S37.

Nova, E., Montero, A. y Marcos, S. G. A. «La estrecha relación entre la nutrición y el sistema inmunitario», *Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico*. 2012; 1(1): 9-21.

Patel, P. S., Buras, E. D. y Balasubramanyam, A. «The Role of the Immune System in Obesity and Insulin Resistance», *Journal of Obesity*. 2013; 2013(616193): 1-9.

Peters E. M. «Vitamin C, neutrophil functions, and upper respiratory tract infection risk in distance runners: the missing link», *Exerc Immuno Rev*. 1997; 3:32-52.

Pond, C. M. «Adipose tissue and the immune system», *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2005; 73(1 SPEC. ISS.): 17-30..

Purchiaroni, F., Tortora, A., Gabrielli, M., Bertucci, F., Gigante, G., Ianiro, G. *et al.* «The role of intestinal microbiota and the immune system», *Europe Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013; 17(3): 323-333.

Romeo, J., Wärnberg, J. y Marcos, A. «Valoración del estado nutricional en niños y adolescentes», *Pediatría Integral*. 2007; 1(1): 297-307.

Romero-cabrera, Á. J., Amores-hernández, L. y Fernández, E. « Inmunosenescencia y fragilidad: una mirada actual», *Med Int Mex*. 2013; 2013(29): 605-611.

Round, J. L. y Mazmanian, S. K. «The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease», *Nature Reviews Immunology*. 2009; 9(5): 313-323.

Ruemmele, F. M. «Role of Diet in Inflammatory Bowel Disease Role of Diet in Inflammatory Bowel», *Ann Nutr Metab*. 2016; 68(suppl 1): 1592-1600.

Salzman, N. H. «Microbiota-immune system interaction: An uneasy alliance», *Current Opinion in Microbiology*. 2011; Elsevier Ltd, 14(1): 99-105.

- Samartín, S. y Chandra, R. K. «Obesity, overnutrition and the immune system», *Nutrition Research*. 2001; 21(1-2): 243-262.
- Saravia, F. y Homo-Delarche, F. «Is innervation an early target in autoimmune diabetes?», *Trends in Immunology*,. 2003; 24(11): 574-579.
- Serban, D. E. «Microbiota in Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis and Therapy : Is It All About Diet ?», *Nutrition in Clinical Practice*. 2015; 30(6): 760-779.
- Shah, N. D., Parian, A., Mullin, G. E., Limketkai, B. M. «Oral Diets and Nutrition Support for Inflammatory Bowel Disease : What Is the Evidence ?», *Nutrition in Clinical Practice*. 2015; 30(4): 462-473.
- Silva, G. B., Reis, B. Z. y Franciscato, S. M. C. «Pathology and Clinical Research Micronutrients Deficiencies in Rheumatoid Arthritis Patients ClinMed», *International journal of Pathology and Clinical Research*. 2016; 2(1): 1-5.
- Suskind, D. L., Cohen, S. A., Brittnacher, M. J., Wahbeh, G., Lee, D., Shaffer, M. L. *et al.* «Clinical and Fecal Microbial Changes With Diet Therapy in Active Inflammatory Bowel Disease», *J Clin Gastroenterol*. 2018; 52(2): 155-163.
- Thaiss, C. A., Levy, M., Suez, J., Elinav, E. «The interplay between the innate immune system and the microbiota», *Current Opinion in Immunology*. 2014; Elsevier Ltd, 26(1): 41-48.
- Tomasello, G., Mazzola, M., Leone, A., Sinagra, E., Zummo, G., Farina, F. *et al.* «Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases», *Biomedical Papers*. 2016; 160(4): 461-466.
- Triantafillidis, J. K., Vagianos, C. y Papalois, A. E. «The Role of Enteral Nutrition in Patients with Inflammatory Bowel Disease : Current Aspects», *BioMed Research International*. 2015; 2015(197167): 1-12.
- Vagianos, K., Clara, I., Carr, R., Graff, L. A., Walker J. R., Targownik, L. E. *et al.* «What Are Adults With Inflammatory Bowel Disease (IBD) Eating ? A Closer Look at the Dietary Habits of a Population-Based Canadian IBD Cohort», *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014; 40(3): 405-411.
- Willett, W. C. «Diet, nutrition, and avoidable cancer», *Environmental Health Perspectives*. 1995; 103(SUPPL. 8): 165-170.

Yaqoob, P. «Fatty acids and the immune system: from basic science to clinical applications», *Proceedings of the Nutrition Society*. 2004; 63(01): 89-105.

Zimmer J. «A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota», *Eur J Clin Nutr*. 2012; 66(1):53-60.