

NUTRICION E INMUNIDAD EN EL HOMBRE Y LOS ANIMALES

Discurso de ingreso como Académico correspondiente del

Ilmo. Sr. D. Julio H. Silva Candiotti

No hace mucho tiempo, se descubrió en Egipto un papiro conteniendo una compilación de medicina que prueba que los egipcios, con su sabiduría, habían llegado ya a un estadio bastante avanzado en la elaboración de material médico, mediante la indicación de algunas reglas y algunos nexos entre causa y efecto; habría que convenir, quizás, que el antecedente de la medicina se encuentra en Egipto. Pero, es en Grecia, con los filósofos naturalistas jónicos más antiguos, dedicados a descubrir una explicación "natural" de cada fenómeno, a tratar de relacionar cada efecto con una causa y a hallar en la cadena de causas y efectos un orden universal y necesario, a través de una observación de las cosas *carente de prejuicios*, que la medicina se convirtió en ciencia; y fue Hipócrates su fundador hacia fines del siglo V y los primeros decenios del IV a. C.

Dos libros de Hipócrates me resultaron particularmente interesantes para el tema que estamos tratando; uno se titula "*Sobre los aires, las aguas y los lugares*", en el que intenta evidenciar los estrechos vínculos que existen entre las enfermedades y el medio ambiente; el otro, es "*La Antigua Medicina*", del que quiero rescatar un párrafo:

"....Me parece necesario que, al menos, el médico sepa sobre la naturaleza y haga todo el esfuerzo por saber, si quiere de alguna forma cumplir con sus deberes, qué es el hombre en relación con lo que come y lo que bebe, y a todo su régimen de vida, y qué consecuencias se derivan de cada cosa para cada uno...".

Es evidente el enorme interés que tuvo para Hipócrates la relación entre la alimentación y la salud, siendo quizás el primero en relacionar la dieta con la aparición y curación de ciertas enfermedades.

Pasó mucho tiempo, hasta que 2.000 años después de Hipócrates, en el siglo XVI, un hombre fuera de lo común, estudioso de la alquimia y de la medicina; un coleccionador de conocimientos, se animó a intentar cambiar el concepto de enfermedad y terapéutica, preparando medicamentos a partir de los metales para utilizarlos en la curación de ciertas enfermedades. No fue para él una tarea sencilla, pues la posición mental de la época consideraba que el cuerpo humano era sagrado y casi divino, que las enfermedades eran

enviadas por Dios o por el demonio y, en consecuencia, sólo podían ser curadas mediante prácticas religiosas, es decir: *oraciones y ayuno*. Aunque los médicos ya no aceptaban totalmente esta teoría, no se molestaban en desentrañar los misterios de la enfermedad, sino que se mantenían mirando en el pasado los fragmentos de las medicinas griega y romana que habían sido salvados por los árabes y transmitidos a Europa a través de España.

Este hombre se llamó Paracelsus, y decía: *"Un médico no debe contentarse solamente con lo que enseñan en las universidades, sino que debe buscar a las viejas curanderas, a los brujos, a las tribus emigrantes y a los ladrones, para tomar lecciones de ellos. Debemos inquirir por nosotros mismos, viajar a través de los países y adquirir experiencia; y cuando hayamos sometido a la prueba toda especie de cosas, conservar aquéllas que sean buenas"*.

Y observó a los cosacos que espolvoreaban sus heridas con una mezcla de pólvora, brea y aguardiente; y a los tártaros que fabricaban medicinas con leche de yegua y hierbas...

Su gran sueño era la unión de la medicina y la alquimia. Fue el primero en utilizar la palabra "Zinc", en referencia a dicho mineral; e introdujo una larga lista de drogas para el tratamiento de enfermedades: los compuestos de mercurio para la sífilis, las pomadas de zinc para curar las úlceras de la piel, el jugo de adormidera (el opio) que *"transforma el más salvaje dolor en los más agradables ensueños"*.

Para esa misma época, en 1535, Jacques Cartier (un francés que estaba explorando regiones del noreste de Norteamérica), refería que sus marinos enfermaron de escorbuto, y que pudo cortar el brote gracias a los nativos de la región, quienes les dieron de beber un té preparado a partir de hojas verdes de un árbol: el "Árbol de la Vida".

200 años más tarde, en 1747, James Lynd -un médico de la flota británica- posiblemente haya sido el primero en realizar una experiencia "científica" en nutrición. En la búsqueda de una solución al escorbuto, que seguía siendo un grave problema para los marinos de aquella época, y quizás inspirado en el reporte de Jacques Cartier, formó distintos grupos con marineros, a los que les dio de beber: *"agua de mar, aceite de vitriolo (ácido sulfúrico), vinagre, o jugo de limón"*. Y obtuvo un resultado: el grupo de marineros que bebió jugo de limón no enfermó de escorbuto, a diferencia de

los otros. A partir de esta experiencia, y sin saber todavía a qué se debía, se ordenó que los marinos comieran limón todos los días que estuvieran en alta mar; de allí que a los marinos ingleses se los llamara *limeys*.

A pesar de ésta y otras evidencias en relación a la dieta y algunas patologías, hasta fines del siglo XIX y principios del XX, se consideraba que las enfermedades sólo podían ser causadas por microbios o por venenos. Pero, había algunas patologías que, por más que se buscaran los microorganismos causantes, estos no se encontraban. Este es el caso, por ejemplo, del *beriberi*, enfermedad que durante siglos, causó estragos en hospitales, cárceles, ejércitos en campaña, etc. Pasaron muchos años de investigaciones con personas y animales, sin que los investigadores pudieran "ver" lo obvio y evidente: había algo en los alimentos, que cuando estaba ausente provocaba el beriberi. Y no lo "veían" porque los conocimientos y la mentalidad de la época, no se los permitía.

Hasta que en noviembre de 1889, en un modesto laboratorio de las Indias Holandesas, Christiaan Eijkman que había sido enviado para tratar de descubrir la etiología del beriberi meditaba, a raíz de una mortandad ocurrida en pollos alimentados (por casualidad) con arroz descascarillado: "*Sé que los pollos no contraen el beriberi, pero si contrajeran esa enfermedad se parecería a mis pobres aves enfermas, actuarían como ella y como ella morirían. Y sin embargo, por qué mis pollos mejoraron de repente al cambiarles el alimento? Seguramente la alimentación tiene algo que ver en esto!*".

Emprendió sin vacilar ensayos en humanos, y en 1900 determinó que en la cascarilla del arroz había una sustancia, una "cosa", que curaba el beriberi. En 1929, el mundo científico lo premió con el premio Nobel de Medicina. Mientras tanto, en el año 1911, un químico polaco, Casimir Funk, pudo aislar e identificar esa sustancia como una molécula que contenía un grupo amino, por lo que la bautizó, primero *amina-vital*, luego *vital-amina* y, por último: *vitamina*; y vaticinó: "*Creo que debe haber otras vitaminas capaces de prevenir y curar otras enfermedades*". Y no se equivocó, pues luego se sucedieron descubrimientos de nuevas vitaminas, esas extrañas "cosas" que se encuentran en algunos alimentos y que sirven para prevenir y curar ciertas enfermedades.

La *mal-nutrición*, es decir la *alteración del status nutricional del organismo*, puede determinar la aparición de modificaciones significativas en

el sistema inmunitario. La severidad y la extensión de estas alteraciones dependen de diversos factores que pueden incluir: la cantidad de células proliferantes, el nivel de síntesis proteica, el papel de determinados nutrientes en puntos clave de las vías metabólicas, etc. Debido a que diversos déficits de nutrientes pueden ocurrir simultáneamente, esta interrelación puede transformarse en muy compleja. Por otra parte, el déficit nutricional se puede presentar en contextos genéticos y ambientales diversos y complejos, por lo que no siempre es posible extrapolar y comprender plenamente los efectos que tales deficiencias pueden estar ejerciendo sobre el sistema inmune. Esta situación se complejiza aún más, si tenemos en cuenta que cuando decimos "*mal-nutrición*" estamos hablando no sólo de deficiencias, sino también de excesos y/o desequilibrios de los nutrientes individuales.

La característica fundamental de la malnutrición (en este caso deficiencia) proteico- energética está representada por la atrofia del tejido linfoide; y tan es así, que en el año 1845, John Simon -médico inglés- escribía:

"el Timo es el barómetro de la malnutrición" ¹

Esta frase resulta sumamente significativa y simboliza, en muy pocas palabras, la esencia de esta conferencia; en la que intento rescatar algunos conceptos referidos a la nutrición y su efecto sobre la salud del hombre y los animales.

Efectivamente, el resultado de una malnutrición –sea déficit proteico-energético, sea déficit de Cinc- es la atrofia del Timo (importante glándula linfoidea, sobre todo en los niños y animales jóvenes), lo que trae aparejada la disminución en la función y número de los linfocitos T (de origen tímico), y del nivel de las hormonas tímicas, como la timulina, timocinas, timopoyetinas, etc. Como consecuencia, las reacciones de hipersensibilidad retardada y las reacciones mediadas por células van a estar disminuidas.

Good, un investigador norteamericano contemporáneo, escribió en un trabajo publicado en 1980:

¹ A physiological essay on the thymus gland. Renshaw, London, 1845

"Estudios tanto clínicos como experimentales han mostrado,.... que la dieta de los individuos es una llave determinante en el desarrollo de las enfermedades, por lo que la modificación dietaria puede anticipar o inclusive prevenir completamente el desarrollo de enfermedades, mejorando y alargando la calidad de vida".

El sistema inmune es extremadamente intrincado y está finamente sintonizado. Si cualquier aspecto del sistema es alterado por una mala nutrición, el organismo puede hacerse susceptible a ser invadido por microorganismos (patógenos o no), parásitos, o células cancerosas.

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), es un sistema de proteínas componente del sistema inmunitario, que le permite a éste reconocer las moléculas del propio organismo para que no sean destruidas como un cuerpo extraño, pero también puede reconocer sustancias extrañas al cuerpo y desencadenar los pasos necesarios para su destrucción. Si este MHC no funciona adecuadamente, como puede suceder ante una deficiencia de minerales o vitaminas, cualquier microorganismo es capaz de entrar al cuerpo sin ser atacado y destruido, pues el sistema inmune no puede reconocerlo como extraño.

A modo de ejemplo, citemos al virus Epstein-Barr, el que puede manifestarse dando enfermedades muy diferentes, como resultado de diversos grados de disfunción del sistema inmunitario. El resultado puede ser (de acuerdo al status inmune): una enfermedad relativamente benigna como la mononucleosis infecciosa; un cáncer de crecimiento muy lento como el nasofaringeo; o un cáncer generalmente fatal como el linfoma de Burkitt.

Las células blancas de la sangre y los anticuerpos son las principales armas del sistema inmune. Los *linfocitos*, un tipo específico de las células blancas, se dividen en dos grandes grupos: los *linfocitos T* y los *linfocitos B*. Los linfocitos T derivan o están bajo la influencia del Timo y son las responsables de la defensa contra el cáncer, los hongos, ciertas bacterias, algunos virus, rechazos en los trasplantes y respuestas de hipersensibilidad retardada en la piel.

Las proteínas conocidas como anticuerpos o inmunoglobulinas, son producidas por el otro grupo de linfocitos, los linfocitos B o células B. Estos linfocitos pueden tener su origen en la médula ósea (*bone marrow*), de la cual deriva su designación B.

El otro grupo de células blancas son los *fagocitos*, y se las encuentra en la sangre y en los tejidos. Actúan en el reconocimiento y destrucción de agentes extraños (microorganismos y/o células cancerosas).

Una nutrición pobre puede afectar adversamente a los componentes del sistema inmune: la función de los linfocitos T, las células Natural Killer, la habilidad de los linfocitos B para fabricar anticuerpos, el funcionamiento del sistema del complemento, las células fagocíticas.

En dietas moderadamente deficientes en proteínas, se reducen en número los fagocitos y las células T, y su habilidad para destruir células extrañas está alterada; la cantidad de anticuerpos disminuida así como las proteínas del complemento.

Los lípidos también tienen un efecto significativo sobre el funcionamiento del sistema inmune. Esteres del colesterol como el oleato y el etilpalmitato, pueden inhibir la producción de anticuerpos, posiblemente por interferencia en el reconocimiento de las sustancias extrañas. Las células T, necesarias para el rechazo de células extrañas como las cancerosas, están particularmente debilitadas en caso de dietas hiperlipídicas.

Un capítulo de enorme interés en el estudio de la malnutrición, es el que corresponde a la relación entre los micronutrientes (minerales y vitaminas) y la respuesta inmune

Hace más de 100 años que se conoce que el Cinc es necesario para el crecimiento del hongo *Aspergillus niger*. Posteriormente se estableció la presencia de este mineral en varios tejidos animales y plantas. La esencialidad nutricional del Cinc en el ratón fue demostrada en 1934 y, en 1940, se aisló y purificó una metaloenzima: la *anhidrasa carbónica*, que contiene el 0.33 % de Cinc.

En el año 1955, se descubrió que el Cinc prevenía y curaba la *Paraqueratosis* del cerdo, y que esta enfermedad podía ocurrir con dietas comerciales en presencia de un exceso de Calcio. Esto dio un gran estímulo para el estudio de la fisiología nutricional de éste y otros minerales en los animales de granja.

En el hombre, una enfermedad hereditaria, similar a la Paraqueratosis porcina, la *Acrodermatitis enteropatica*, consistente en un síndrome de malabsorción de Cinc, ha servido para poder demostrar el papel fundamental del Cinc en la función del sistema inmune. El signo más importante es la atrofia del timo, lo que conlleva a una frecuencia muy alta de invasiones bacterianas, virales y/o fúngicas. Cuando se administra Cinc parenteralmente, desaparecen los síntomas, y la enfermedad se cura; si no se efectúa esta terapéutica, sobreviene la muerte al cabo de unos pocos años.

Hoy se sabe que el Cinc es cofactor de más de 300 enzimas, por lo que está involucrado en una variedad de funciones celulares incluidas la *transducción, transcripción y replicación*. El sistema inmune es un órgano altamente proliferativo, por lo que depende del status de Cinc del organismo, dado que este mineral forma parte de las Polimerasas del ADN y ARN, Proteinkinasa C y otras. Una deficiencia de Cinc determina atrofia del Timo, disminuye la cantidad y actividad de las hormonas tímicas; afecta la respuesta de las células Natural Killer; e interfiere con la quimiotaxis, fagocitosis y estallido respiratorio de los macrófagos y neutrófilos.

Las funciones de las células T se encuentran alteradas inclusive con una deficiencia moderada de Cinc. Se ha comprobado que enfermedades con autoreactividad de las células T, como la artritis reumatoidea por ejemplo, están asociadas con bajos niveles séricos de Cinc, y que la terapéutica con Gluconato de Cinc remite casi totalmente los síntomas.

Otro mineral realmente interesante es el *Selenio*. Quizás haya sido Marco Polo, alrededor del año 1295, durante sus viajes a la China, el primero en describir, en los caballos, una patología asociada al consumo de ciertas plantas, y que consistía en el desprendimiento de los cascos. Hoy, muchos años después, se sabe que esas plantas eran seleníferas, es decir concentradoras de Selenio, y que lo que Marco Polo describió fué una intoxicación por Selenio.

Pero, la responsabilidad de la deficiencia de Selenio en la aparición de determinadas enfermedades como la necrosis hepática de la rata, la diátesis exudativa del pollo, o la enfermedad del músculo blanco en terneros y corderos, recién se descubrió en 1957 cuando se identificó al Selenio como parte integrante del Factor 3.

La primer metaloenzima que se descubrió dependiente del Selenio, fue la Glutación peroxidasa (GSH-Px) en el año 1973. La GSH-Px, junto con la vitamina E, forman parte de la defensa de las células contra los metabolitos reactivos del oxígeno que alteran, si no son desactivados, las membranas celulares y el citoesqueleto. En animales deficitarios de Selenio, se observa una variedad de malfunciones celulares incluyendo una pérdida de inmunocompetencia. Estas alteraciones se hacen más evidentes cuando coexiste una deficiencia de vitamina E.

Actualmente se conocen alrededor de 11 enzimas y proteínas específicas dependientes del Selenio, todas ellas fundamentales. Entre éstas, el sistema de la Glutaredoxina, por ejemplo, es esencial para prevenir el daño oxidativo tanto del ADN como de las proteínas mitocondriales. Se ha comprobado que ratas alimentadas con dietas ricas en Selenio, tuvieron una reducción de hasta el 50 % en la formación de tumores. Probablemente esta protección se deba a que el Selenio promueve la eficiencia en la reparación del ADN luego de que ha sido dañado por sustancias carcinogénicas, favoreciendo el proceso de apoptosis.

Los macrófagos y los neutrófilos son particularmente sensibles a una deficiencia de Selenio, pues en el proceso llamado *estallido respiratorio* que ellos desencadenan al fagocitar gérmenes, y que consiste en la producción de radicales oxígeno y otros elementos altamente reactivos, si no tienen cantidades adecuadas de GSH-Px y otras enzimas antioxidantes pueden autodestruirse.

Y así, podríamos recorrer a los distintos minerales y encontraríamos que su papel en el metabolismo de los leucocitos es fundamental para su correcto desempeño.

Con las vitaminas sucede algo similar. Tomemos como ejemplo a la vitamina E, a la que se le conoce desde hace tiempo su poderosa acción antioxidante.

La vitamina E mejora la respuesta quimiotáctica de los neutrófilos, como así también estimula la producción de anión superóxido durante el estallido respiratorio. No se sabe a ciencia cierta de qué manera actúa la vitamina para producir estos efectos. Se supone que es debido a su acción antioxidante, lo cual obviamente debe ser así; pero quizás no sea el único mecanismo.

De todas maneras, ya hay experiencias que demuestran en la vaca lechera, que la aplicación de vitamina E en el pre-parto disminuye la incidencia de mastitis, enfermedad que produce ingentes pérdidas económicas a los productores.

Hoy se conoce un nuevo grupo de sustancias llamadas genéricamente *flavonoides*, descubiertas por el Premio Nobel Albert Szent-Gyorgi, quien las denominó *vitamina P*. Dentro de este grupo se encuentran las *proantocianidinas*, *polifenoles* del té verde e *isoflavonas* (siendo la más representativa la *genisteína*) de la soja. También la *quercetina* y sus derivados; los *bioflavonoides* de los cítricos, tales como la *quercetrina*, *rutina* y la tan conocida *hesperidina*.

A los flavonoides se les reconocen diversas acciones beneficiosas sobre el organismo, como por ejemplo el aparato cardiovascular en el que regulan la permeabilidad de los capilares, promueven la relajación del músculo liso de los vasos por lo que disminuyen la presión arterial; también tienen efectos antiinflamatorios al afectar la síntesis de sustancias inflamatorias, por lo que podrían ser un buen recurso en el tratamiento del asma, alergias, artritis, etc.

Otra acción sumamente importante de los flavonoides, especialmente los del té verde y la soja, es la anticancerígena. Estudios realizados en poblaciones con un elevado consumo de té y soja, como los orientales, han demostrado una reducción de hasta el 63 % en la incidencia de cáncer de todo tipo, siendo notable la escasez de cáncer de mama que se observa entre las mujeres tanto japonesas como chinas, lo que es motivo en la actualidad de innumerables congresos e investigaciones dentro del campo de la ginecología.

Las fuentes principales de estas sustancias son, además del té verde y la soja, el té común, las semillas de uva, la cebolla, las manzanas. Una buena noticia: el vino tinto, especialmente el Cabernet sauvignon, tiene altas concentraciones de flavonoides, recomendándose un consumo de medio litro por día.

Ahora bien, la actividad del sistema inmune no se limita solamente al combate contra agentes patógenos. Hoy se sabe que el sistema inmune tiene un papel importante en el funcionamiento del aparato reproductor.

Los macrófagos, células del sistema inmune, forman una sustancial porción de las células intersticiales de los testículos, alrededor de un 25 %, y están en íntima asociación con las células de Leydig mediante una comunicación mediada por microvellosidades de las células de Leydig que están sumergidas en vesículas de la superficie de los macrófagos. Se supone que éstos tienen algún papel en la regulación de la esteroidogénesis por parte de las células de Leydig, pues se ha observado en ratones que ante una disminución en el número de macrófagos testiculares debida a ausencia de CSF-1 (Factor de Estimulación de Colonias), los niveles de testosterona son sumamente bajos.

También se encuentran macrófagos en los ovarios. Están en altas cantidades en la superficie cortical de los folículos pre-ovulatorios, y se postula que tendrían un rol en la ruptura de la pared folicular y/o en la reparación pre-luteal de la pared ovárica.

En el útero promoverían, mediante la producción de citoquinas, tanto el crecimiento del embrión como su implantación.

Por último, los macrófagos se encuentran en gran cantidad en el sistema nervioso central, particularmente en el eje hipotálamo-hipofisiario, formando la microglia, cuya superficie es siete veces mayor que la de las células de Kupffer en el hígado, órgano que posee la mayor población de macrófagos del organismo. Se postula que la función de la microglía sería mantener la funcionalidad del eje hipotálamo-hipofisiario, y que una alteración de la misma repercutiría en una menor producción de factores de liberación hormonal.

Diversas experiencias han demostrado, en ratones, que la disminución en la población de macrófagos del aparato reproductor provoca infertilidad.

Es altamente probable que algunas situaciones de infertilidad en los animales domésticos determinadas por deficiencias de algunos minerales, estén mediadas por alteración en la función de los macrófagos.

Otros integrantes del sistema inmune involucrados con la reproducción son los neutrófilos.

Estas células son fundamentales para la separación y posterior expulsión de la placenta en la mayoría de las hembras mamíferas. En el año 1985, el Dr.

Gunnink –investigador holandés- demostró que existía una relación entre la retención de placenta en la vaca lechera y la actividad de los neutrófilos uterinos.

Posteriormente, investigadores alemanes confirmaron estas observaciones relacionando retención placentaria con el grado de infiltración de neutrófilos en los placentomas durante el pos-parto temprano.

Ya hemos visto que las deficiencias tanto de minerales como de vitaminas altera la funcionalidad de los leucocitos. Es muy probable que la retención placentaria que se observa en la vaca lechera ante determinadas deficiencias de minerales, sea la consecuencia de la alteración del normal desenvolvimiento de los neutrófilos.

Actualmente me encuentro abocado a dilucidar si es cierto que esta intermediación la realizarían los neutrófilos.

Y mi inquietud ha surgido debido a que, a mi entender, la teoría clásica del desprendimiento de la placenta (la necrosis paulatina de la unión placenta-endometrio) no puede dar cuenta de su retención como consecuencia de deficiencias de Selenio, Cobre, Zinc, etc. Creo que estas deficiencias de minerales al afectar el funcionamiento de los leucocitos, alteran la capacidad de migración de los neutrófilos hacia los placentomas y la posterior producción de enzimas que digerirían la unión placenta fetal-endometrio materno.

Hoy día se habla de una tríada pos-parto en la vaca lechera: el síndrome Retención Placentaria-Metritis-Mastitis, puesto que estas tres patologías reconocen un factor común, la disfunción de los neutrófilos que, aunque fisiológica en el periparto, puede verse agravada por las mencionadas deficiencias.

Todas estas evidencias deben hacernos reflexionar sobre la importancia de la dieta para la salud, tanto en el hombre como en los animales. Quizás sea más fácilmente reconocible en los animales –sobre todo en los herbívoros que son los que están más expuestos- la incidencia de la malnutrición sobre la integridad del organismo. Se puede expresar como alteraciones en la fertilidad (anestros, baja retención de servicios, retención placentaria), en la resistencia a enfermedades (mayor susceptibilidad a parasitosis, infecciones como mastitis, piétin y otras), en el ritmo de crecimiento y/o engorde, etc. En el hombre,

posiblemente las enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoidea, la esclerosis múltiple ?, el lupus ?; el cáncer, etc.

El campo de investigación en este terreno, y las consecuencias sobre la salud y la producción, creo, son inconmensurables.

Porque, además del estudio de las etiologías de distintas enfermedades que hoy se mantienen oscuras, aparece la posibilidad de una nueva terapéutica –a la que quizás podríamos denominar, audazmente, *terapéutica nutricional*- mediante la cual se podría encontrar cura –o una remisión importante de los síntomas- para muchas enfermedades hasta ahora sin remedio.

Quisiera terminar esta conferencia volviendo a Hipócrates, quien hace 2.500 años escribió:

"Tu dieta puede ser tu medicina"

BIBLIOGRAFIA

Bermano, G.; Nicol, F.; Dyer, J. A.; Sunde, R. A.; Beckett, G. J.; Arthur, J. R.; Hesketh, J. E. (1995). Tissue-specific regulation of selenoenzyme gene expression during selenium deficiency in rats. *Bioch. J.*, 311: 425-430.

Bynum, W.F.; Browne, E.J.; Porter, R. Diccionario de la Historia de la Ciencia. Ed. Herder, Barcelona, 1986.

Cohen, P. E.; Nishimura, K.; Zhu, L.; Pollard, J. W. (1999). Macrophages: important accessory cells for reproductive function. *J. Leuk. B.*, 66:765-772.

Dóriga, E.L. Metodología del Pensamiento. La Lógica desde el Hombre Primitivo hasta la Informática. Ed. Herder, Barcelona, 1986.

Gunnink, J.W. (1984). Retained placenta and leucocytic activity. *The Veterinary Quarterly*, 6(2): 49-104.

Heuwieser, W.; Grunert, E. (1987). Significance of chemotactic activity for placental expulsion in cattle. *Theriogenology*, 27(6): 907-911.

Nagahata, H.; Higuchi, H.; Nochi, H.; Tamoto, K.; Noda, H.; Kociba, G.J. (1996). Biosynthesis of B2-integrin, intracellular calcium signalling and functional responses of normal and CD18-deficient bovine neutrophils. *Res. Vet. Sci.*, 61: 95-101.

Pereira, B.; Costa-Rosa, L.F.B.P.; Bechara, E.J.H.; Newsholme, P.; Curi, R. (1998). Changes in the TBARS content and superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in the lymphoid organs and skeletal muscles of adrenomedullated rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 31(6): 827-833.

- Pollock, J. M.; McNair, J.; Kennedy, S.; Kennedy, D.G.; Walsh, D.M.; Crockard, A.D. (1994). Effects of dietary vitamin E and selenium on in vitro cellular immune responses in cattle. *Res. Vet. Sci.*, 56: 100-107.
- Saltzman, W.M.; Livingston, T.L.; Parkhurst, M.R. (1999). Antibodies to CD18 influence neutrophil migration through extracellular matrix. *J. Leuk. Biol.*, 65: 356-363.
- Silva, J.H.; Ruiz Moreno, J.M. (1998). Calcio y vitamina D. Su relación con el sistema inmunológico. Revisión bibliográfica. *Med. Vet.*, 15(1): 15-22.
- Silva, J.H.; Quiroga, M.A.; Auza, N.J. (2000). Selenio en el rumiante. Relaciones suelo, planta, animal. *Med. Vet.*, 17(10): 229-240.
- Smith, K. L.; Hogan, J. S.; Weiss, W. P. (1997). Dietary vitamin E and selenium affect mastitis and milk quality. *J. Anim. Sci.*, 75: 1659-1665.
- Triggiani, M.; Oriente, A.; Seeds, M. C.; Bass, D.A.; Marone, G.; Chilton, F.H. (1995). Migration of human inflammatory cells into the lung results in the remodelling of arachidonic acid into a triglyceride pool. *J. Exp. Med.*, 182: 1181-1190.
- Wellinghausen, N.; Rink, L. (1998). The significance of zinc for leukocyte biology. *J. Leuk. Biol.*, 64: 571-577.

