

ACTUALIZACIÓN

Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos

INMUNOCOMPETENCIA EN LA MALNUTRICIÓN PROTEICO- ENERGÉTICA

Vivian M. Sánchez Álvarez¹

RESUMEN

La inmunocompetencia constituye un barómetro sensible y funcional de la nutrición y por ello se relaciona estrechamente con la malnutrición proteico-energética, la cual manifiesta una incidencia elevada en el mundo. El tejido linfoide muestra una atrofia marcada, fundamentalmente en el timo y por ello existe una notable disminución de la respuesta inmune mediada por células. Existen afectaciones en algunos mecanismos inductores inespecíficos relacionados con la inflamación como la fagocitosis y el complemento. La malnutrición proteico-energética disminuye la liberación de algunas citocinas y en particular, de las proinflamatorias, así como de proteínas de fase aguda. La inmunidad de mucosas muestra afectaciones mediante la disminución de IgA secretora y la manipulación dietética es capaz de lograr resultados alentadores. El estudio de la interacción entre malnutrición proteico-energética y el sistema inmune ayuda a la prevención y el tratamiento de este problema de salud, de elevada frecuencia a nivel mundial.

Descriptor DeCS: DESNUTRICION PROTEICO ENERGETICA/inmunología; INMUNOCOMPETENCIA/inmunología.

A pesar de los grandes avances que se han logrado en la prevención y tratamiento de la malnutrición proteico-energética (MPE), ésta sigue constituyendo un problema de salud en el mundo y en particular en América. La Organización Panamericana de la Salud estima que entre el 10 y el 20 % de los niños sufren MPE moderada o severa, según el peso para la edad.¹

La relación entre el estado nutricional y el sistema inmune ha cobrado una importancia relevante en los últimos años, teniendo en cuenta que una amplia variedad de nutrientes esenciales para garantizar una adecuada salud, tienen un impacto sobre la inmunocompetencia del huésped.²

Cualquier análisis de los efectos de las deficiencias nutricionales sobre la respuesta

¹ Profesora Asistente. Investigadora Agregada.

inmune tiene que ser entendida en el marco de 2 aspectos fundamentales; en primer lugar, debe tenerse en cuenta la heterogeneidad y complejidad de las células inmunocompetentes, sus subpoblaciones, sus activadores como las citocinas e interferones, sus sistemas inductores-reguladores como el complemento y la necesaria interacción entre todos sus componentes, para que esa respuesta inmune sea fisiológicamente normal. Es necesario considerar además, que la malnutrición es un síndrome complejo donde pueden coexistir deficiencias de diferente naturaleza simultáneamente. Por lo tanto, la afectación de diversos componentes del sistema inmune puede ser el resultado de una o más deficiencias nutricionales del individuo.

La disfunción inmunológica asociada con malnutrición ha sido denominada como síndrome de deficiencia inmune adquirida nutricionalmente (SDIAN). Este síndrome es visto frecuentemente en niños y ancianos y puede ser el punto de partida de enfermedades crónicas transmisibles y no transmisibles.³ Los niños tienen un riesgo elevado para desarrollar este síndrome. Los recién nacidos tienen un sistema inmune inmaduro y pocas proteínas de reserva. Es por ello que son altamente susceptibles a infecciones con un elevado costo nutricional, mediante la pérdida de nutrientes vitales. La combinación del SDIAN con infecciones, es la principal causa de muerte en el mundo (aproximadamente 10 millones de niños por año).⁴

La MPE por defecto es la causa más frecuente de la afectación del sistema inmune. Los resultados obtenidos hasta nuestros días en pacientes con malnutrición generalizada con diagnóstico de kwashiorkor, marasmo o como consecuencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida provocada por el VIH, entre otras requieren de la valoración del estado fun-

cional del sistema inmune.^{3,5} Los factores nutricionales inciden en el mantenimiento y desarrollo de la inmunocompetencia mediante múltiples vías y mecanismos.

MPE Y TEJIDOS LINFOIDES

La MPE causa una atrofia generalizada de los tejidos linfoides, fundamentalmente en niños. El timo, el bazo, las amígdalas, las placas de Peyer y los nódulos linfáticos se ven seriamente afectados con evidencias histológicas de atrofia significativa en las áreas de linfocitos T de estos tejidos. Por estas razones, es obvio que la inmunidad celular se encuentra seriamente comprometida.⁶

La asociación entre malnutrición infantil y la atrofia tímica ha sido descrita desde hace aproximadamente 150 años,⁷ incluso antecede al descubrimiento de la función del timo en la respuesta inmune. Con el reconocimiento de la función de los linfocitos como células protagonistas en la inmunidad celular, se comenzó a considerar la malnutrición como enfermedad inmunosupresora con afectaciones tímicas, con consecuencias funcionales similares a los efectos de la timentomía neonatal. Este concepto fue tomado en cuenta por *Smythe*,⁸ quien lo denominó timentomía nutricional.

Ha sido descrita atrofia tímica significativa en niños malnutridos, siendo más significativa en pacientes con kwashiorkor que en pacientes con marasmo. Esta atrofia provoca una inmunidad celular deficiente, la cual es capaz de explicar el patrón de infecciones que se presenta en estos niños, con una tendencia a septicemias por patógenos gramnegativos, infecciones con herpes diseminado y una respuesta afebril a las infecciones, entre otras afectaciones.^{5,9}

Los cambios histológicos asociados más frecuentes son la disminución de

linfocitos corticales, una pérdida de la diferenciación córtico-medular, infiltración de fibroblastos; en pacientes con kwashiorkor, los corpúsculos de Hassall's se reducen en número y aparecen con deformaciones y en ocasiones calcificaciones.^{6,10} La afectación de las células epiteliales del timo provoca una disminución en la síntesis de hormonas tímicas que inciden de forma negativa en la diferenciación y maduración de los linfocitos. Es de destacar que existen aspectos similares entre las afectaciones tímicas provocadas por la malnutrición y los cambios que ocurren asociados con la edad, con la consiguiente alteración de la función inmunológica.¹¹

Existen estudios en la literatura que han descrito una asociación directa entre la atrofia tímica y la deficiencia de cinc, teniendo en cuenta la función de este micronutriente en la síntesis de ácido nucleico y con ello en la proliferación celular.¹² Recientemente se ha planteado que el cinc es el componente requerido para la activación de las hormonas tímicas, y para la activación de los linfocitos T en el organismo.¹³

Se han descrito signos de atrofia en otros tejidos linfoides primarios y periféricos, entre los cuales se incluyen el bazo, los nódulos linfáticos, las amígdalas y las placas de Peyer. En algunos casos se ha observado una disminución significativa del peso del bazo relacionada con una disminución del área de tejido linfoide en amígdalas, apéndice y placas de Peyer, tanto en pacientes con kwashiorkor como con marasmo.⁶ Beisel³ describe que la forma más fácil y menos costosa de detectar la presencia clínica de amplias afectaciones del sistema inmune en niños malnutridos es la observación de las amígdalas. Estos órganos linfoides son de gran tamaño en estados adecuados de nutrición, pero no son detectables en niños con malnutrición proteico-energética severa. Es por ello que

la presencia de atrofia de las amígdalas puede considerarse como un indicador de atrofia en otros tejidos linfoides como el timo, el bazo y los nódulos linfáticos.

La depleción del tejido linfoide se ha enmarcado fundamentalmente en las regiones T de estos tejidos, incluyendo linfocitos paracorticales y áreas periarteriolas, fundamentalmente en caso de kwashiorkor. Las regiones B muestran menos afectación en los tejidos evaluados, aunque conservan centros germinales ricos en linfocitos B, de manera general.⁶

RESPUESTA INMUNE CELULAR

Se ha reconocido históricamente que la respuesta inmune mediada por células y la función de linfocitos T en procesos de malnutrición y en particular en procesos de malnutrición proteico-energética son las más afectadas.^{3,5,14}

La cuantificación de subpoblaciones de linfocitos T usando anticuerpos monoclonales que reconocen antígenos de diferenciación CD3, CD4 y CD8, ha mostrado una disminución o inversión de la proporción de linfocitos T auxiliares/supresores-citotóxicos, comparable con estados de inmunodeficiencia,⁶ aunque los resultados de los biomodelos recientes han planteado que la relación CD4/CD8 no refleja la atrofia de los órganos linfoides en condiciones de malnutrición proteico-energética severa.¹⁵

La inmunidad celular se ha estudiado en estado de MPE mediante pruebas *in vivo* como la hipersensibilidad retardada cutánea. En niños desnutridos se ha mostrado una energía dérmica con pérdida de la hipersensibilidad retardada cutánea, que se ha asociado directamente con bajos niveles de proteínas totales séricas.^{3,16}

Estudios *in vitro* han mostrado que la proliferación celular y la síntesis de ADN

es reducida en la MPE. Esta ha sido considerada como la deficiencia más notable de la inmunidad celular en pacientes con desnutrición proteico-energética y se ha justificado con la presencia de factores inhibitorios en el suero de estos pacientes, así como con deficiencias de otros nutrientes como el cinc y el hierro, y de metabolitos como la transferrina, involucrados directamente con los procesos de proliferación celular.¹⁷

La MPE provoca cambios morfológicos evidentes a nivel de tejidos en órganos linfoides primarios como el timo con afectaciones en la síntesis de hormonas, que muestran una atrofia significativa y con ello, afectaciones en las regiones T de otros órganos linfoides periféricos. Estas modificaciones morfológicas inciden en el proceso de maduración de linfocitos T maduros, aspecto que se ha asociado además con altos niveles de la enzima desoxinucleotidil transferasa, considerada como un indicador del estado de maduración de las células T y con ello a un estado de inmunocompetencia deficiente.^{5,18}

RESPUESTA INMUNE HUMORAL

Un análisis de la literatura publicada sugiere que la inmunidad humoral no parece afectarse en la MPE, en lo fundamental ante la presencia de antígenos timoindpendientes. Esto puede relacionarse con el hecho de que los estudios morfológicos de tejidos linfoides periféricos de pacientes desnutridos, si bien han mostrado afectaciones severas relacionadas con la ontogenia de los linfocitos T, las regiones B han sido menos afectadas y aunque han mostrado disminuciones de tamaño, mantienen conservados los centros germinales ricos en linfocitos B.⁶

Chandra y otros encontraron una disminución en la afinidad de anticuerpos en

pacientes malnutridos, aspecto que pudiera explicar la presencia en ellos de inmunocomplejos circulantes.¹⁹ La IgA_s disminuye generalmente después de la inmunización con vacunas virales, aspecto que repercute en el incremento de la frecuencia de septicemias observadas en niños desnutridos.⁵ La disminución de IgA_s, se ha asociado con un incremento del acoplamiento bacteriano a células epiteliales. Ambos aspectos sugieren afectaciones en la inmunidad de mucosas, lo que contribuye a la disminución de la función inmune y al incremento de la severidad de las infecciones.^{6,20}

No obstante, si bien es cierto que la inmunidad humoral no es seriamente afectada en la MPE, basándose fundamentalmente en el mantenimiento de reservorios de células progenitoras de linfocitos B en tejidos relacionados, es importante tener en cuenta además que la deficiencia proteica y de aminoácidos esenciales pueden incidir negativamente en la síntesis de proteínas, incluyendo las vinculadas con los mecanismos inespecíficos y específicos de defensa del huésped.^{21,22}

MPE Y RESPUESTA INESPECÍFICA

Los mecanismos inespecíficos de protección del huésped incluyen la piel, las membranas mucosas, el interferón, la lisosima, el sistema del complemento y la fagocitosis. Los componentes del complemento y las células fagocíticas actúan conjuntamente con los mecanismos específicos inmunes y funcionan mediante la llamada inmunidad mediada por células y de la inmunidad humoral.

La MPE se ha asociado con una deficiente actividad del complemento hemolítico total y con reducidas concentraciones de los componentes C3, C5, fac-

tor B y la actividad hemolítica total, teniendo en cuenta que muchos de ellos se producen en el hígado, órgano seriamente afectado en la deficiencia de proteínas, aspecto que pudiera asociarse con la detección de inmunocomplejos circulantes en estos pacientes.^{5,16}

El proceso de fagocitosis se ve desfavorecido en la MPE. La función del complemento como opsonina esencial, sufre afectaciones al disminuir algunos de sus componentes y el complemento hemolítico total en pacientes desnutridos. Aunque la ingestión de partículas por los fagocitos se muestra intacta de forma general, la destrucción de éstas no es eficiente debido a una actividad metabólica reducida de las vías intracelulares involucradas en el proceso de fagocitosis, por parte fundamental de los leucocitos polimorfos nucleares. Por tanto, las afectaciones que muestra el proceso fagocítico en la MPE se relacionan con la quimiotaxis, el reconocimiento opsonico y una capacidad bactericida deficiente de las células fagocíticas, aspectos que aparecen descritos en la literatura.^{5,16}

Dentro de los fagocitos mononucleares, las células de Kupffer, como población mayoritaria del hígado, actúan como un filtro y están involucradas en los mecanismos de defensa contra microorganismos invasivos y sustancias tóxicas que llegan a través de la circulación. Estudios recientes han encontrado una disfunción de las células de Kupffer en ratones con MPE, aunque no se concluyeron aspectos relacionados con su capacidad proliferativa.²³ Investigaciones posteriores mostraron una síntesis disminuida del factor estimulante de colonias que provoca una reducción significativa del número de células de Kupffer en ratones con desnutrición proteica, así como afectaciones en su proliferación, diferenciación y maduración. Se plantea una

relación directa entre estos cambios que se producen en las células hepáticas y una compensación mediante el incremento de monocitos en el hígado, procedentes de sangre periférica, unido a un proceso acelerado de diferenciación en macrófagos, en condiciones de MPE.²⁴

Aunque existe poca información acerca de los mecanismos que constituyen las primeras líneas de defensa del organismo, se han detectado niveles disminuidos de lisosima en el plasma, saliva, lágrimas y otras secreciones, como consecuencia de su síntesis reducida y por su elevada excreción en la orina.⁵

La deficiencia de cualquiera de los mecanismos de protección del organismo incide negativamente en primer lugar en la respuesta inflamatoria, lo que conlleva a un incremento en la frecuencia de infecciones con bacterias, hongos, virus y parásitos.

INFLAMACIÓN EN MPE

El sistema inmune, la malnutrición y las enfermedades infecciosas forman parte de un “círculo vicioso” que puede conllevar a elevados índices de morbilidad y mortalidad en el mundo actual; el estado nutricional de un individuo no sólo tiene efectos apreciables sobre la inflamación y la respuesta a enfermedades infecciosas, sino que tiene una función crucial sobre los mecanismos de homeostasis controlados por el sistema inmune. La activación de este sistema comprende la liberación de una variedad compleja de mediadores solubles celulares, entre los cuales se incluyen las inmunoglobulinas, el complemento proteínicas de fase aguda, entre otras, y las citocinas.²⁵

Es por ello que la respuesta inflamatoria conlleva un gasto metabólico que

puede traducirse de manera general en la oxidación de grasas y carbohidratos, una movilización de aminoácidos del músculo esquelético al hígado para la síntesis de proteínas de fase aguda y alteraciones en el metabolismo de los micronutrientes. Estos cambios provocan la activación de las vías neuroendocrinas y de las citocinas.^{26,27}

Las citocinas proinflamatorias dentro de las cuales se encuentran la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF) median y modulan la activación del sistema inmune y dirigen los cambios metabólicos que se producen como consecuencia de la inflamación. El estímulo inflamatorio inicial induce la formación de una cascada de citocinas proinflamatorias y de otras citocinas. Como consecuencia de esta activación se produce la liberación de sustancias oxidantes como el óxido nítrico, el peróxido de hidrógeno y los radicales superóxidos, que a su vez incrementan la producción de citocinas.²⁸

Aunque todo este proceso forma parte de la respuesta fisiológica aguda, su extensión provocará una reducción de la función progresiva del sistema inmune, que sólo puede ser compensada mediante una óptima y balanceada nutrición. Es por ello que en casos de malnutrición no existe una respuesta inflamatoria adecuada y ella puede convertirse en un desgaste metabólico severo, con consecuencias graves para el organismo.²⁹

En relación con la IL-1 se ha planteado la incapacidad para sintetizarla en adultos y en biomodelos con MPE, así como en pacientes enfermos en estado crítico y con malnutrición crónica, de manera que se ha observado un incremento de la mortalidad.³⁰

Los monocitos de niños malnutridos severos no producen IL-1 *in vitro*, aspecto

responsable de la inmunodeficiencia característica en estos niños, y la respuesta de leucocitos polimorfonucleares a esta citocina, se encuentra afectada o deficiente.³¹

Bhaskaram y otros reportan niveles intracelulares y extracelulares de IL-1 sintetizadas por células mononucleares sanguíneas en niños con kwashiorkor y marasmo, y se ha detectado una afectación más significativa en los pacientes con kwashiorkor.³² Estas afectaciones de la IL-1 se han relacionado con la incapacidad de niños malnutridos para activar su reacción febril frente a agentes infecciosos, aspecto que incide en el diagnóstico de procesos sépticos en estos pacientes.³³

Muñoz y otros describieron una disminución de la producción de FNT α en niños marásmicos.³³ Existen trabajos anteriores que reportan una disminución de la síntesis de FNT α en jóvenes con anorexia nerviosa.³⁴

La liberación y respuesta deficiente de IL-1 y FNT α se considera uno de los mecanismos por los cuales la malnutrición favorece la afectación de la inmunocompetencia y por tanto, el incremento de la susceptibilidad a enfermedades infecciosas.

INMUNIDAD DE MUCOSAS EN LA MPE

Recientemente se han incrementado los estudios que permiten comprobar la relevancia de la inmunidad de mucosas como un aspecto dentro de los mecanismos de defensa del huésped que a su vez se interrelaciona estrechamente con la susceptibilidad a determinados procesos infecciosos.

Las mucosas por medio de su composición y su estructura, le proporcionan a las células epiteliales la viscosidad y elas-

ticidad necesarias para impedir el establecimiento de microorganismos patógenos y para favorecer los sitios de unión con la IgA_s, inmunoglobulina responsable de la inmunidad local. Sin embargo, estudios recientes describen el proceso de translocación bacteriana, que tiene como punto de partida, la mucosa intestinal, que bajo ciertas condiciones permite la adherencia de microorganismos invasivos que pueden ocasionar infecciones sistémicas en pacientes inmunocomprometidos.³⁵ Estudios experimentales han planteado que no existe asociación directa entre la translocación bacteriana y la MPE,³⁶ aun-

que en la actualidad se realizan investigaciones que relacionan la manipulación de elementos de la dieta con los niveles de IgA_s, con el objetivo de lograr una inmunidad de mucosas superior, no sólo en el tracto gastrointestinal, sino en el tracto respiratorio superior.³⁷⁻⁴⁰

El estudio de las afectaciones de la MPE sobre la respuesta inmune permite lograr manipulación nutricional y puede ser un mecanismo para disminuir la susceptibilidad a las infecciones en ancianos, niños con bajo peso al nacer, en enfermedades crónicas y síndromes de malabsorción, entre otros.

SUMMARY

Immunocompetence is a sort of sensitive and functional barometer of nutrition and thus it is closely related to protein-energy malnutrition which has a high incidence worldwide. The lymphoid tissue showed a marker atrophy mainly the thymus gland, therefore, cell-mediated immune responsiveness is substantially reduced. Some unspecified inducing mechanisms associated with inflammation such as phagocytosis and complement are affected. The protein-energy malnutrition decreases the release of cytokines particularly proinflammatory cytokines and of acute-phase proteins. Mucous immunity is affected by reduced secretory immunoglobulin A whereas diet therapy can achieve encouraging results. The study of interaction between protein-energy malnutrition and immunity system helps to prevent and treat this health problem so frequent internationally.

Subject headings: PROTEIN-ENERGY; MALNUTRITION/immunology; IMMUNOCOMPETENCE/immunology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Waterlow JC. Malnutrición proteico-energética. Washington D.C:OPS;1996:1-10.
2. Gershwin ME, Beach RS, Hurley LS. Nutritional factors and immunological response. En: Nutrition and immunity. London:Academic;1985:1-6.
3. Beisel WR. Nutrition and immune function: overview. J Nutr 1996;126:2611S-15.
4. Beisel WR. Herman Award Lecture, 1995:infection-induced malnutrition-from cholera to cytokines. Am J Clin Nutr 1995;62:813-9.
5. Chandra RK. 1990 Mc Collum Award Lectures. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. Am J Clin Nutr 1991;53:1087-1101.
6. Keusch GT. Malnutrition and the thymus gland. En: Cunningham-Rundles S. Nutrient modulation of the immune response. New York:Marcel Dekker;1993:283-99.
7. Simon J. Physiological assay on the thymus gland. London:Renshaw;1845:
8. Smythe PM, Schonland M, Brereton-Stiles GG, Coovadia HM, Gracew HJ, Loening WEK, et al. Thymolymphatic deficiency and depression of cell-mediated immunity in protein-caloric malnutrition. Lancet 1971;2:934-43.
9. Chandra RK. Nutrition and immunoregulation. Significance for host resistance to tumors and infectious diseases in humans and rodents. J Nutr 1992;122:754-7.
10. Haynes BF, Denning SM, Le PT, Singer KH. Human intrathymic T cell differentiation. Semin Immunol 1990;2:67-72.

11. Hadedn JW. Thymic endocrinology. *Ann NY Acad Sci* 1998;840:352-8.
12. Golden MN, Jackson AA, Golden BE. Effect of zinc on thymus of recently malnourished children. *Lancet* 1977;2:1057-9.
13. Mocchegiani E, Corradi A, Santarelli L, Tibaldi A, De Angelis E, Borghetti P, et al. Zinc, thymic endocrine activity and mitogen responsiveness in piglets exposed to maternal aflatoxicosis B1 and G1. *Vet Immunol Immunopathol* 1998;62(3):245-60.
14. Lesourd BM. Nutrition and immunity in the elderly: modification of immune responses with nutritional treatment. *Am J Clin Nutr* 1997;66(2):4788-4848.
15. Lee WH, Woodward BD. The CD4/CD8 ratio in the blood does not reflect the response of this index in secondary lymphoid organs of weanling mice in model of protein-energy malnutrition known to depress thymus-dependent immunity. *J Nutr* 1996;126(4):849-59.
16. Chandra RK. Protein-energy malnutrition and immunological responses. *J Nutr* 1992;122:597-600.
17. Sherman AR. Zinc, copper and iron nutrition and immunity. *J Nutr* 1992;122:604-9.
18. Lofty OA, Salch WA, Barbari M el. A study of some changes of cell-mediated immunity in protein energy malnutrition. *J Egypt Soc Parasitol* 1998;29(2):413-28.
19. Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 1997;66(2):460S-3S.
20. Ha CL, Woodward B. Reduction in the quantity of the polymeric immunoglobulin receptor is sufficient to account for the low concentration of intestinal secretory immunoglobulin A in a weanling mouse model of wasting protein-energy malnutrition. *J Nutr* 1997;127(3):427-35.
21. Beisel WR. Nutrition and infection. En: Linder MC. *Nutritional biochemistry and metabolism*. Appleton and Lange, 1991:507-42.
22. Beisel WR. Single nutrients and immunity. *Am J Clin Nutr* 1982;35(Suppl):417-68.
23. Redmond HP, Leon P, Lieberman MD, Hofmann K, Shou J, Reynolds JV, et al. Impaired macrophage function in severe protein-energy malnutrition. *Arch Surg* 1991;126:192-6.
24. Honda Y, Takahashi K, Naito M, Fujiyama S. The role of macrophage colony-stimulating factor in the differentiation and proliferation of Kupffer cells in the liver of protein-deprived mice. *Lab Invest* 1995;72(6):696-706.
25. Grimble RF. Interaction between nutrients, pro-inflammatory cytokines and inflammation. *Clin Sci* 1996;91:121-30.
26. Shenkin A. Trace elements and inflammatory response: implications for nutritional support. *Nutrition* 1995;11:100-5.
27. Santos JL. Nutrition, infection and immunocompetence. *Infect Dis Clin North Am* 1994;8(1):243-67.
28. Keuter M, Dharmana E, Gasem MH. Patterns of proinflammatory cytokines and inhibitors during typhoid fever. *J Infect Dis* 1994;169:13006-11.
29. Lyoumi S, Tamion F, Petit J, Dechelotte P, Daugey C, Scotte M, et al. Induction and modulation of acute-phase response by protein malnutrition in rats: comparative effect of systemic and localized inflammation on interleukin-6 and acute-phase protein synthesis. *J Nutr* 1998;128(2):166-74.
30. Dinarello CA, Wolf SM. The role of interleukin 1 in disease. *N Engl J Med* 1993;328:1067-15.
31. Sullivan JS, Kilpatrick L, Costarino AT. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr* 1992;120:510-5.
32. Bhaskaram P, Swakumar B. Interleukin 1 in malnutrition. *Arch Dis Child* 1986;61:182-5.
33. Muñoz C, Arévalo M, López M, Schlesinger L. Impaired interleukin 1 and tumor necrosis factor production in protein-calorie malnutrition. *Nutr Res* 1994;14:347-52.
34. Schattner A, Steinbock M, Tepper R, Schonfeld A, Vaisman N, Hahn T. Tumor necrosis factor production and cell-mediated immunity in anorexia nervosa. *Clin Exp Immunol* 1990;79:62-6.
35. Deitch EA. Bacterial translocation of gut flora: preceding of NIH conference on Advances in Understanding Trauma and Burn Injury. *J Trauma* 1990;30:5184-8.
36. Katayama M, Dazhong X, Specian RD, Deitch EA. Role of bacterial adherence and the mucus barrier on bacterial translocation. Effects of protein malnutrition and endotoxin in rats. *Ann Surg* 1997;225(3):317-26.
37. Spath G, Herner A. Microbial translocation and impairment of mucosal immunity induced by an elemental diet in rat is prevented by selective decontamination of the digestive tract. *Eur J Surg* 1998;164(3):223-8.
38. Brandtzaeg P. Development and basic mechanisms of human gut immunity. *Nutr Rev* 1998;56(5):5-18.
39. Cunningham-Rundless S. Analytical methods for evaluation of immune response on nutrient intervention. *Nutr Rev* 1998;56(S):27-37.
40. Li J, King BK, Jann PG, Renegar KB, Kudsk KA. Glycyl L-glutamine enriched total parenteral nutrition maintains small intestine gut-associated lymphoid tissue and upper respiratory tract immunity. *J Parenter Ent Nutr* 1998;22(1):31-6.

Recibido: 26 de marzo de 1999. Aprobado: 29 de abril de 1999.

Prof. *Vivian M. Sánchez Álvarez*. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. Infanta No. 1158, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana 10300, Cuba.