

GUÍA PRÁCTICA Y DIGITAL PARA PEDIATRAS

# El sistema inmunitario en el niño y la necesidad de **una nutrición apropiada**

Roi Piñeiro Pérez  
Iván Carabaño Aguado



Información destinada al profesional de la salud

**Blemil**<sup>plus</sup>  
**Optimum**

NUEVA FÓRMULA

**ProTech**

MÁS AVANZADA

**ORDESA**

# El sistema inmunitario en el niño y la necesidad de una nutrición apropiada

Dr. Roi Piñeiro Pérez

Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Universitario General de Villalba. Madrid.  
Profesor de las asignaturas de Pediatría y Medicina Preventiva. Universidad Alfonso X El Sabio. Madrid.

Dr. Iván Carabaño Aguado

Profesor asociado de Pediatría. Universidad Complutense de Madrid.  
Médico adjunto de la Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil.  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

## CAPÍTULO ÍNDICE

1	El sistema inmunológico en el niño: conceptos básicos	2
2	La nutrición: determinante en el desarrollo del sistema inmunitario	8
3	Influencia de la microbiota en el sistema inmunitario	15
4	Importancia de la prevención y detección de inmunodeficiencias en el lactante	21

## CAPÍTULO 1

# El sistema inmunológico en el niño: conceptos básicos

## Definición

El sistema inmunitario, inmune o inmunológico es el conjunto de elementos y procesos biológicos en el interior de un organismo que le permite defenderse frente a agresiones externas e internas. Las externas pueden ser de naturaleza biológica, como los microorganismos, o fisicoquímicas, como los agentes contaminantes o las radiaciones. Un ejemplo de agresiones internas serían las células tumorales<sup>1-3</sup>.

Toda respuesta inmunológica está mediada por células y componentes humorales. Existen dos componentes fundamentales: la inmunidad innata y la inmunidad adquirida. La óptima defensa frente a las agresiones depende de la acción coordinada de ambas<sup>1-4</sup>.



## Sistema inmunitario innato

La inmunidad innata constituye la primera línea de defensa frente a cualquier agresión. Su componente celular son las células fagocíticas, mientras que su componente humoral recibe el nombre de sistema del complemento<sup>1-4</sup>. Las características principales de la respuesta innata y sus diferencias fundamentales con la respuesta adquirida se muestran en la tabla 1.

En este sistema inmunitario innato también se incluye el componente más básico de cualquier respuesta defensiva: las barreras físicas y químicas que impiden el contacto directo de cualquier agresor contra el organismo. Entre dichas barreras destaca la piel, que es impermeable a la gran mayoría de los microorganismos. Sin embargo, cuando la piel se ve dañada, como en las heridas o en las quemaduras, el riesgo de infección se incrementa de forma notable. Otras barreras están formadas por líquidos con capacidad bactericida, como la lágrima, el moco o los jugos gástricos. Por último, muchos epitelios disponen de cilios móviles que consiguen expulsar al exterior o eliminar sustancias tóxicas para el organismo<sup>1-4</sup>.

### Células fagocíticas

Las principales células fagocíticas son los neutrófilos polimorfonucleares, los macrófagos y las células dendríticas. Disponen de unos receptores que reconocen estructuras que son comunes en los microorganismos. Al identificarlos, inician un proceso de endocitosis, los introducen dentro de la propia célula y consiguen degradarlos tras exponerlos a gránulos con productos tóxicos. Como consecuencia de dicha degradación, se forman restos de microorganismos que funcionan como antígenos que serán presentados a las células del sistema inmunitario adquirido. Por ello, a las células del sistema inmunitario innato también se les conoce como células presentadoras de antígenos. Éste es el vínculo más importante entre la respuesta innata y la adquirida<sup>1-4</sup>.

**TABLA 1. Características y diferencias fundamentales entre la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adquirida**

Sistema inmunitario innato	Sistema inmunitario adquirido
Primera línea de defensa	Segunda línea de defensa
Respuesta inmune inespecífica	Respuesta inmune específica
Respuesta máxima inmediata	Respuesta máxima demorada
No genera memoria inmunológica	Genera memoria inmunológica
Células fagocíticas	Linfocitos
Sistema del complemento	Inmunoglobulinas

## Sistema del complemento

El sistema del complemento es un conjunto de proteínas que se activan de forma rápida, mediante una cascada de reacciones enzimáticas secuenciales que se inician tras la exposición a un estímulo desencadenante. Cuando dicho estímulo está formado por inmunocomplejos circulantes, la activación del complemento se produce por la vía clásica. Si el desencadenante es la hidrólisis espontánea de una parte del sistema, llamado C3, la activación se produce por la vía alternativa. Finalmente, si el estímulo es el contacto con la superficie polisacárida de un microorganismo, la activación tiene lugar mediante la vía de las lecitinas. En cualquier caso, la cascada de reacciones enzimáticas logra los mismos objetivos: por un lado, se generan mediadores inflamatorios que potencian la respuesta del componente celular; por otro lado, se forma el llamado complejo de ataque a membrana, capaz de alterar la permeabilidad de las células sobre las que actúa. Además del complemento, también se consideran parte del componente humoral del sistema inmunitario innato unas proteínas plasmáticas, las proteínas de fase aguda, que facilitan la acción del propio complemento y la degradación de los microorganismos<sup>1-4</sup>.

## Sistema inmunitario adquirido

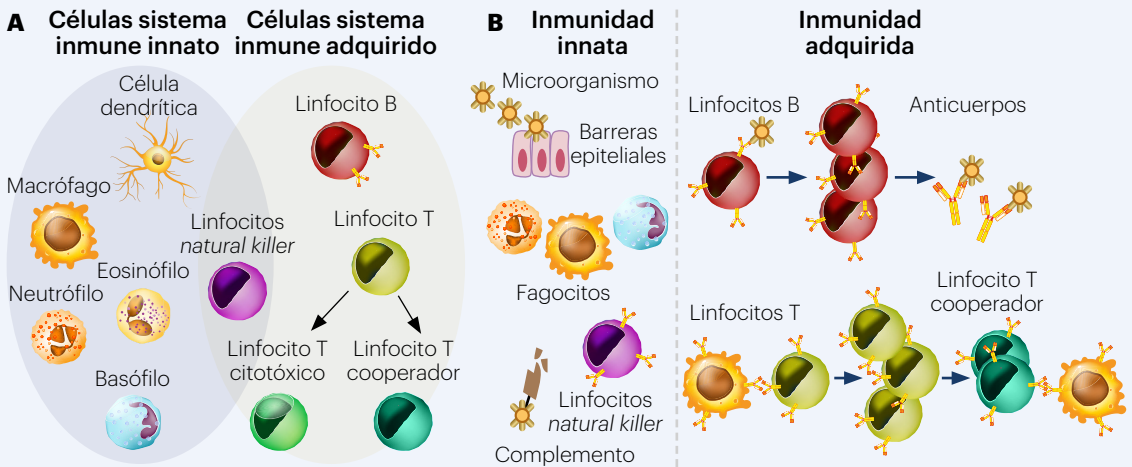
La inmunidad adquirida constituye la segunda línea de defensa frente a cualquier agresión. Su componente celular son los linfocitos y el componente humoral son las inmunoglobulinas<sup>1-4</sup>.

La respuesta adquirida es más lenta pero mucho más específica. Su característica más importante es la memoria, es decir, es capaz de recordar al causante de la primera agresión y, en caso de que se repitiera posteriormente, activar una defensa más rápida y selectiva. En esta característica del sistema inmunitario adquirido se basa el mecanismo de acción de las vacunas. La diferencia fundamental es que, en el caso de las vacunas, esa primera agresión se realiza de forma controlada y se expone al organismo a patógenos atenuados, o incluso sólo a antígenos capaces de generar una respuesta inmunológica<sup>1-4</sup>.

Además, esta respuesta es necesaria porque, como resultado de la evolución natural de cualquier especie, algunos microorganismos han desarrollado mecanismos de resistencia frente a la inmunidad innata. Uno de los ejemplos más conocidos es el de la bacteria *Neisseria meningitidis* (meningococo), que consigue evitar el ataque del sistema del complemento recubriéndose de una proteína reguladora que es habitual en el ser humano (factor H)<sup>1-4</sup> (figura 1).

## Linfocitos

Existen 3 tipos fundamentales de linfocitos: T, B y *natural killer* (NK). A su vez, los primeros se diferencian en linfocitos T colaboradores, cooperadores, *helper* o CD4 (llamados así por la presencia de esta proteína específica en su membrana), y linfocitos T citotóxicos, *cytolytic* o CD8 (*idem*)<sup>1-4</sup>.



- A.** Principales células del sistema inmunitario innato y adquirido (las células NK, *natural killer*, se sitúan a medio camino entre la inmunidad innata y la adquirida).
- B.** Mecanismo de acción de las células principales del sistema inmunitario innato y del adquirido. El sistema inmunitario innato se activa durante las primeras 12 horas tras la infección y tiene una especificidad limitada frente a diferentes estímulos infecciosos. Tiene un componente celular (fagocitos) y uno humoral (complemento). Por su parte, el sistema inmunitario adquirido es altamente específico y capaz de reconocer y actuar frente a miles de millones de antígenos diferentes, ya que su memoria inmunológica le permite responder de forma más eficaz y rápida ante segundas exposiciones. En ocasiones puede precisar de varios días para su completa activación.

**FIGURA 1.** Inmunidad innata e inmunidad adaptativa

Aunque todos son importantes, el protagonista es el linfocito T CD4, pues es el que inicia y coordina toda la respuesta inmune adquirida tras reconocer el antígeno presentado por las células fagocíticas de la inmunidad innata. Tras dicho contacto, se liberan unos mediadores solubles específicos llamados citoquinas, que pondrán en marcha la inmunidad adquirida. No es casualidad que uno de los virus que ha hecho temblar a toda la humanidad, el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), sea capaz de inhabilitar la respuesta de los linfocitos T CD4<sup>1-4</sup>.

Los linfocitos T CD8 son capaces de reconocer células infectadas, que presentan en su superficie antígenos de microorganismos intracelulares, y las destruyen liberando enzimas tóxicas<sup>1-4</sup>. Los linfocitos B y NK se explicarán a continuación.

### Inmunoglobulinas

Cuando los linfocitos B son activados por diferentes citoquinas, se transforman en células plasmáticas que producen unas glucoproteínas llamadas anticuerpos o inmunoglobulinas, que constituyen el componente humoral de la respuesta adquirida. Estos anticuerpos

tienen la capacidad de unirse de forma específica a antígenos del microorganismo invasor, rodearlo, formar un inmunocomplejo y activar el sistema del complemento por la vía clásica, y también estimular la acción de células fagocíticas. Éste es un ejemplo más de la necesaria y existente relación entre la respuesta adquirida y la inmunidad innata<sup>1-4</sup>.

Existen 5 clases diferentes de inmunoglobulinas, llamadas isotipos: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Los isotipos que aparecen tras un primer contacto con cualquier agresor son IgM. Posteriormente se transformarán en IgG, anticuerpos que tienen la característica de poder atravesar la placenta y proteger al feto durante la gestación. Los otros isotipos poseen distintas funciones en la respuesta inmunitaria; por ejemplo, la IgA tiene la capacidad de transportarse a través del epitelio y se encuentra en varias mucosas del organismo (como la saliva y la lágrima). La IgE se encarga de sensibilizar a los mastocitos, un tipo de células que se activan en la defensa frente a parásitos como los helmintos y también en procesos alérgicos<sup>1-4</sup>.

### Linfocitos NK

Las células NK se sitúan en una zona intermedia entre la inmunidad innata y la adquirida. Su funcionamiento es similar al de los linfocitos T CD8, pero no precisan el proceso de presentación de antígeno para iniciar la destrucción de las células infectadas. Poseen receptores inespecíficos que se activan al reconocer células tumorales, células recubiertas por inmunoglobulinas y también células infectadas por diversos virus<sup>1-4</sup>.

## Estructura anatómica del sistema inmunitario

Las células descritas se desarrollan en los tejidos linfoides primarios: médula ósea y timo. De ahí viajan hacia los tejidos linfoides secundarios o periféricos: ganglios linfáticos, bazo, y un tejido no encapsulado distribuido en las mucosas de los sistemas respiratorio, digestivo y genitourinario llamado MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*)<sup>1-4</sup>.

Es en estos tejidos linfoides secundarios donde tiene lugar la respuesta inmune, cuando en la linfa, en la sangre o en las mucosas se detecta cualquier tipo de sustancia agresora<sup>1-4</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Lozano Soto F. Introducción al sistema inmunológico, sus principales elementos y la respuesta inmunitaria. En: Ferreras Rozman, ed. Medicina interna, 17.ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2012. pp. 2.453-2.488.
2. Kliegman RM, Geme ST, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, et al. Nelson textbook of pediatrics, 21.ª ed. Part XIII. Immunology section. Sections 1-4. Chapters 148-160. Barcelona: Elsevier; 2020. pp. 1.097-1.152.
3. Delves P, Martin SJ, Burton D, Roitt IM. Roitt, Fundamentos de inmunología, 11.ª ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2008.
4. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Manual de vacunas en línea de la Asociación Española de Pediatría. Sección VII. Miscelánea. Capítulo 48. Inmunología y vacunas [consultado el 1 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://vacunasae.org/documentos/manual/cap-46>

# Puntos clave

Existen dos componentes fundamentales en la respuesta inmunológica: la inmunidad innata y la inmunidad adquirida.



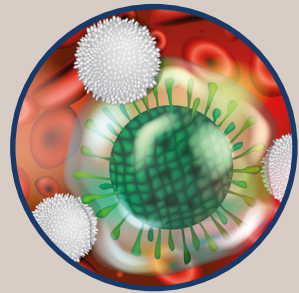
La inmunidad innata constituye la primera línea de defensa y es más rápida, pero es inespecífica y no genera memoria inmunológica. Sus células principales son las células fagocíticas y el componente humoral es el llamado sistema del complemento.

La óptima defensa frente a las agresiones depende de la acción coordinada de ambas.



La inmunidad adquirida es específica frente a un determinado patógeno y genera memoria inmunológica, pero es más lenta en producir una respuesta frente a una agresión. Sus células principales son los linfocitos y el componente humoral está formado por las inmunoglobulinas.

Toda respuesta inmunológica está mediada por células y componentes humorales.



El protagonista del sistema inmunitario es el linfocito T CD4, pues es el que inicia y coordina toda la respuesta inmune adquirida tras reconocer el antígeno presentado por las células fagocíticas de la inmunidad innata.



## CAPÍTULO 2

# La nutrición: determinante en el desarrollo del sistema inmunitario

## Introducción

El desarrollo del sistema inmunitario es un puzzle complejo. En él interviene una larga lista de factores, como los siguientes: edad, sexo, condicionantes genéticos, estrés, vacunaciones y actividad física; entre todos estos factores destaca la nutrición.

La asociación entre malnutrición proteico-calórica, desarrollo de infecciones y/o empeoramiento de las mismas se ha constatado clínicamente desde hace siglos. En nuestro medio, este hecho se puede observar en los pacientes hospitalizados. La desnutrición en ese contexto se asocia con una menor producción de anticuerpos, la reducción en la síntesis de complemento y la afectación de la función de los linfocitos T *helper*. Por antítesis de esta observación clínica, podemos afirmar que la nutrición correcta facilita armónicamente el desarrollo del sistema inmunitario.

Pero decir «nutrición» es hacer una afirmación demasiado amplia pues dicho concepto incluye la incorporación de una amplia gama de nutrientes, y aislar cada uno de ellos del conjunto para obtener conclusiones no es fácil. En el presente capítulo intentaremos comentar algunos de los aspectos prioritarios que cabe tener en cuenta<sup>1,2</sup>.



## Microbiota intestinal e inmunidad del aparato digestivo

La microbiota intestinal tiene una importante labor en el funcionamiento del sistema inmunitario del aparato digestivo, que es la principal puerta de entrada o transferencia de nutrientes del medio externo. Los principales efectos se exponen en la tabla 1, y se desarrollarán detalladamente en el capítulo 3.

En este sentido, la instauración de una microbiota rica en bifidobacterias, lactobacilos y bacteroides tiene un importante papel no sólo en el desarrollo de la inmunidad local, sino también en la respuesta inmune sistémica. ¿Cómo conseguir que se instaure y se afiance esta diversidad armónica? No es fácil establecer conclusiones, si bien la alimentación puede estar claramente implicada<sup>3</sup>.

**TABLA 1. Principales efectos inmunomoduladores de la microbiota intestinal**

- Estimulación de la producción de moco
- Síntesis de sustancias antimicrobianas
- Inhibición de la adhesión de patógenos al epitelio intestinal
- Inducción de la tolerancia a antígenos inocuos



## Lactancia materna, microbiota e inmunidad

La leche materna es un alimento poliédrico, complejo y preciso, con importantes efectos beneficiosos a múltiples niveles. Entre ellos, el desarrollo del sistema inmunitario, con todo lo que ello implica; en primera instancia, una disminución directa del riesgo de infecciones, tanto gastrointestinales como respiratorias, urinarias y meníngeas. En este sentido, la Organización Mundial de la Salud ha llegado a declarar que, si todos los niños recibiesen lactancia materna, anualmente se salvarían más de 800.000 vidas infantiles. Por otro lado, cabe destacar que los niños que recibieron lactancia materna parecen ser menos proclives al desarrollo de procesos mediados por alteraciones de base inmunitaria, como el asma, ciertas alergias o la enfermedad inflamatoria intestinal. Quién sabe si, a su vez, el efecto preventivo de la leche materna sobre la obesidad se sustenta en múltiples factores, como su capacidad para construir una microbiota adecuada.

En la tabla 2 se detallan los componentes de la leche materna implicados en la respuesta inmune. El listado, como puede comprobarse, es tan extenso como fascinante, e incluye elementos del propio sistema inmunitario, moléculas antiinflamatorias, compuestos antimicrobianos e inmunomoduladores.

Destacaremos los oligosacáridos de la leche humana (*human milk oligosaccharides* [HMO]). Bajo esta denominación se engloban más de un centenar de azúcares complejos, entre los que destaca la 2'-fucosil-lactosa. Los HMO son un sustrato para el desarrollo

**TABLA 2. Componentes de la leche materna implicados en la respuesta inmune**

Elementos del sistema inmunitario	Moléculas antiinflamatorias	Compuestos antimicrobianos	Inmunomoduladores
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macrófagos</li> <li>• Neutrófilos</li> <li>• Linfocitos B y T</li> <li>• Inmunoglobulinas solubles A, M, G y E</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-10</li> <li>• TGF beta</li> <li>• Antagonistas del receptor de la IL-1</li> <li>• Lactoferrina</li> <li>• Ácidos grasos de cadena larga</li> <li>• Caseína K</li> <li>• Glicoproteína Mac-2</li> <li>• Factor inhibitorio de la migración celular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lactoferrina</li> <li>• Lactoferricina</li> <li>• Lisozima</li> <li>• Lactoperoxidasa</li> <li>• Haptocorrina</li> <li>• Mucina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nucleótidos</li> <li>• Osteopontina</li> <li>• Lactoalbúmina</li> <li>• Oligosacáridos de la leche humana</li> </ul>

IL: interleucina; TGF: factor de crecimiento transformante.

de una microbiota armónica en el lactante; en especial, facilitan la proliferación de bifidobacterias. Pero su papel no acaba ahí. Los HMO tienen fragmentos similares a los de algunas bacterias patógenas, motivo por el cual compiten con éstas a la hora de adherirse a sus receptores intestinales. De esta forma, contribuyen a mantener la barrera intestinal.

## Condicionantes alimentarios previos al nacimiento y posteriores al periodo de lactancia (los 1.000 primeros días)

La alimentación de la gestante durante el embarazo, así como la alimentación del niño durante los 2 primeros años de vida, van a ser cruciales y modularán (en sentido positivo o negativo) la salud del individuo. De este modo, a través de la llamada «programación nutricional temprana» se abre o se cierra una ventana de oportunidad. Así, no se trata simplemente de aportar al niño energía suficiente, sino también de hacerlo con la debida calidad. La optimización de nutrientes será la garante de un crecimiento armónico en el acto, pero también, y no menos importante, de ejercer una labor preventiva sobre enfermedades no transmisibles, como el cáncer o las patologías cardiovasculares. A su vez, la dieta saludable consigue el mantenimiento de una microbiota armónica, que modula (como se ha dicho en los apartados anteriores) el funcionamiento y el desarrollo del sistema inmunitario.

En este sentido, en la segunda mitad del embarazo sería aconsejable aumentar la ingesta de vegetales, no sólo para garantizar los requerimientos de minerales y vitaminas, sino también, como se ha dicho, para que la microbiota materna sea lo más armónica posible. De forma paralela, debido a los mayores requerimientos de proteínas, calcio y vitamina D en las gestantes, éstas deberían incorporar, al menos, 3 raciones de lácteos diariamente. Por último, hay que destacar que las embarazadas (más allá de la suplementación habitual de hierro, yodo y ácido fólico) deberían incluir en su dieta una cantidad suficiente de ácidos grasos omega-3, en especial ácido docosahexaenoico. Y todo ello debidamente balanceado, para evitar un exceso en el aporte calórico, pues ha de tenerse en cuenta que la obesidad materna, a través de un mecanismo no bien tipificado (presuntamente, por una tendencia proinflamatoria dependiente de las células Th2), se asocia con el desarrollo de sibilancias recurrentes, asma y alergia precoz en el niño. La dieta mediterránea en la madre parece conseguir la tendencia contraria, y se asocia con un menor riesgo de desarrollar asma infantil, en especial al garantizar el suficiente aporte de vitaminas A, D y E (esta última posiblemente implicada en la programación pulmonar fetal).

La alimentación tras el periodo de lactancia exclusiva ha de ser rica en fibra, y debe incluir una proporción adecuada de principios inmediatos y micronutrientes. El exceso de proteínas y el consumo de productos bajos en grasa se asocian con un mayor riesgo de obesidad. El consumo de frutas y verduras se relaciona con el efecto contrario: menor riesgo de obesidad y mejor calidad de la microbiota<sup>5</sup>.

## Alimentar al sistema inmunitario

El déficit de determinados micronutrientes deriva en un funcionamiento inadecuado del sistema inmunitario. Este hecho es bien conocido, por desgracia, en el entorno de países en vías de desarrollo, donde la tasa de mortalidad infantil en menores de 5 años es muy elevada. Y lo es a expensas de enfermedades infecciosas, surgidas secundariamente a la desnutrición proteico-calórica. En la tabla 3 se expone el papel de los micronutrientes implicados en el desarrollo y la funcionalidad del sistema inmunitario.

La mayor parte de los estudios sobre ingesta alimentaria en niños españoles señalan que este colectivo no cubre los requerimientos de vitamina D; este hecho podría tener implicaciones negativas sobre la función del sistema inmunitario. Otra carencia frecuente, aunque en menor medida pero también con implicaciones inmunológicas, es el déficit de hierro. Parece necesario implementar medidas en nuestro medio para que la

**TABLA 3. Micronutrientes y efectos sobre el sistema inmunitario**

Micronutriente	Efecto inmunológico
Cobre	Capacidad antimicrobiana. Desarrollo de linfocitos T. Producción de anticuerpos
Hierro	Regulación de la producción de citoquinas. Diferenciación y proliferación de linfocitos T. Capacidad bactericida
Zinc	Efecto antioxidante. Modulador de la respuesta de citoquinas. Cofactor de la respuesta Th1
Selenio	Componente de algunas peroxidasas, síntesis de IgM e IgG. Capacidad antioxidante
Vitamina A	Contribuye a la integridad de las mucosas. Síntesis de anticuerpos
Vitaminas del grupo B	Desarrollo del timo y del bazo. Fagocitosis. Capacidad bactericida de los neutrófilos
Vitamina C	Capacidad antioxidante. Estimula la migración leucocitaria. Diferenciación de monocitos a macrófagos
Vitamina D	Modulación de la expresión genética y señalización de las células del sistema inmunitario
Vitamina E	Antioxidante de las membranas celulares. Síntesis de IL-2. Potenciación de la respuesta Th1
Ácido fólico	Desarrollo de linfocitos T. Mantenimiento de las células <i>natural killer</i>
Nucleótidos	Desarrollo de la barrera intestinal (proliferación y maduración de células intestinales)
Gangliósidos	Modulación de la microbiota (estimulación de la respuesta IgA-dependiente)

**TABLA 4. Carencias de micronutrientes más extendidas en todo el mundo**

- Hierro
- Vitamina A
- Yodo
- Zinc
- Vitamina D

población infantil siga las recomendaciones dietéticas vigentes. En la tabla 4 se exponen las carencias de micronutrientes más extendidas en todo el mundo<sup>6</sup>.

## Una relación bidireccional

La dieta influye en el funcionamiento del sistema inmunitario, pero también éste influye sobre la nutrición: entre ambos existe una relación bidireccional.

La malnutrición conlleva múltiples efectos indeseados. Por un lado, la supervivencia y la proliferación de células T se ven afectadas, al igual que la síntesis de citoquinas, en este contexto. Secundariamente, se reduce la síntesis de leptina, que promueve la sensación de hambre. La leptina, a su vez, parece ser un mediador entre la nutrición y el sistema inmunitario al modular la activación metabólica de las células T.

En la obesidad, las células T desempeñan un papel importante en el reclutamiento de los macrófagos hacia el tejido adiposo, tras lo cual se generan citoquinas proinflamatorias, que a su vez derivan en el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus<sup>7-9</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez Ayala AE. Inmunidad y nutrición. *Inm Nutr.* 2006; 20: 52-57.
2. Venter C, Eyerich S, Sarin T, Klatt KC. Nutrition and immune system: a complicated tango. *Nutrients.* 2020; 12: 818.
3. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity.* 2017; 46: 562-576.
4. Andreas NJ, Kapmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: a review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev.* 2015; 91: 629-635.
5. Moreno Villares JM, Collado MC, Larqué E, Leis Trabazo MR, Sáez de Pipaon M, Moreno Aznar LA. Los primeros 1000 días: una oportunidad para reducir la carga de las enfermedades no transmisibles. *Nutr Hosp.* 2019; 36: 218-232.
6. Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nut Soc.* 2013; 72: 299-309.
7. De Heredia FP, Gómez-Martínez S, Marcos A. Obesity, inflammation and immune system. *Proc Nut Soc.* 2012; 71: 332-338.
8. Childs CE, Calder PC, Miles EA. Diet and immune function. *Nutrients.* 2019; 11: 1.933.
9. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients.* 2018; 10: 1.531-1.558.

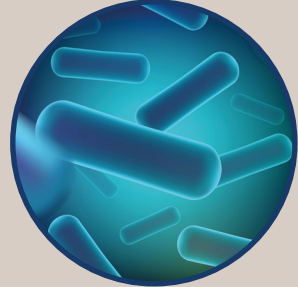
## Puntos clave



En el desarrollo del sistema inmunitario intervienen diversos factores (edad, sexo, condicionantes genéticos, estrés, vacunaciones, actividad física), entre los que destaca la nutrición.



La alimentación balanceada de la gestante, la leche materna y la calidad de la dieta durante los 1.000 primeros días de vida influyen positivamente en la calidad de la microbiota.



La instauración de una microbiota rica en bifidobacterias, lactobacilos y bacteroides contribuye a la inmunidad local y a la respuesta inmune sistémica.



Diversos componentes de la leche materna tienen capacidad inmunomoduladora.



La programación nutricional temprana puede optimizar el desarrollo del sistema inmunitario a través de un aporte balanceado de energía y micronutrientes.



El consumo regular de frutas y verduras se asocia con un menor riesgo de obesidad, una mejor calidad de la microbiota y una menor tendencia proinflamatoria.

## CAPÍTULO 3

# Influencia de la microbiota en el sistema inmunitario

## Introducción

Hay quien dice que los seres humanos somos «superorganismos» o «pluriorganismos», dado que el fruto de nuestras funciones se debe a la interacción entre nosotros y los microorganismos que pueblan nuestro interior. Se estima que aproximadamente 100 billones de las células del cuerpo humano son microorganismos, y que el microbioma contiene más de 600.000 genes distintos (15-20 veces más que el propio hospedador humano). Esta enorme diversidad hace que su abordaje sea complejo, si bien en las últimas décadas ha ganado un interés creciente<sup>1</sup>.

La microbiota autóctona está presente en la piel y en todas las cavidades del organismo que comunican con el exterior, fundamentalmente la vagina y el aparato digestivo (en especial, el intestino grueso). En este capítulo vamos a hacer especial hincapié en la microbiota intestinal, que es la mejor tipificada y la más ampliamente estudiada, tanto en la población pediátrica como en la adulta<sup>2</sup>.





## Definiciones

En la tabla 1 se definen los principales términos relacionados con la microbiota.

**TABLA 1. Principales términos relacionados con la microbiota**

Término	Definición
Microbiota	Conjunto de microorganismos que interactúan entre sí y residen en un entorno contiguo
Microbioma	Número total de microorganismos y su material genético que residen en un entorno
Metagenoma	Fruto de la interacción genética entre el hospedador humano y las comunidades microbianas comensales
Probiótico	Microorganismos vivos que, al ser ingeridos en cantidades adecuadas, producen un efecto beneficioso sobre la salud
Prebiótico	Tipo especial de fibra dietética capaz de actuar como sustrato trófico de la microbiota
Simbiótico	Producto que contiene a la vez probióticos y prebióticos, cuyo objetivo es mantener una microbiota saludable
Posbiótico	Sustancias producidas por los probióticos que ejercen efectos metabólicos y/o inmunomoduladores en el huésped
Paraprobiótico	Material no viable de origen microbiano (microorganismos inactivos o fracciones celulares) con beneficio demostrado para la salud
Nutracéutico	Probióticos, prebióticos, simbióticos, posbióticos y paraprobióticos comercializados como agentes bioterapéuticos

## Funciones principales de la microbiota intestinal

Las tres funciones principales son: barrera intestinal, función metabólica e inmunomodulación. A continuación se comentan brevemente<sup>3-5</sup>.

### Barrera intestinal

La microbiota reduce la permeabilidad intestinal a través de múltiples factores. Por un lado, optimiza el trofismo del epitelio intestinal. Además, sella las uniones estrechas entre los enterocitos gracias al aumento de la expresión de las ocludinas, presentes en los complejos laterales de unión. Por otro lado, induce la producción de moco por parte de las células caliciformes, un mecanismo rudimentario pero eficaz para dificultar la unión de los patógenos intestinales con la superficie celular. No obstante, el principal mecanismo de barrera de la microbiota es lo que se conoce como «exclusión competitiva», concepto que alude a la capacidad para adherirse de los microorganismos comensales a los mismos *loci* de unión de los enteropatógenos. En ambos casos, este mecanismo está mediado

por diversas adhesinas muy similares entre «invasores» y «defensores» (Mub, Msa, Spac, etc.). De este modo, se establece una competición entre patógenos y comensales por un lugar común que ambos quieren ocupar. De ahí la importancia no sólo de que se instaure una microbiota armónica, sino también de que ésta se consolide en el tiempo.

### Función metabólica

El papel de la microbiota no es meramente pasivo, sino que cada vez se le otorga una función más activa, especialmente a su faceta como gestora metabólica. Cuando la fibra dietética llega al colon proximal, las enzimas microbianas dan lugar a ácidos grasos de cadena corta. Estas moléculas contribuyen a acidificar el colon proximal y el ciego, hecho que facilita la absorción de oligoelementos (hierro, calcio, magnesio, zinc, cobre y fósforo). Además, el butirato, uno de los ácidos grasos de cadena corta mejor tipificados, ejerce una acción trófica controlada sobre los colonocitos. De este modo, regula su diferenciación celular, pero también modula su apoptosis, por lo que parece reducir el riesgo de transformación neoplásica. Por otro lado, la microbiota colónica tiene un papel destacado en la producción de vitaminas (vitamina K, cianocobalamina, piridoxina, ácido pantoténico, riboflavina, biotina), la respuesta insulínica, la reducción de la glucemia posprandial y la modulación de la absorción de colesterol. De hecho, la microbiota reduce el riesgo de desarrollar aterosclerosis.

### Inmunomodulación

La mucosa intestinal es la principal puerta de entrada que pone en conexión el sistema inmunitario y el medio externo. Como buena frontera, necesita una gestión rigurosa más allá de la barrera física. En dicha gestión ejerce un papel fundamental la calidad de la microbiota. Sus principales beneficios en este ámbito son tres: en primer lugar, la activación de macrófagos y células dendríticas, gracias a la cual se presentan los antígenos a los linfocitos B, con lo que aumenta la producción de IgA secretora. En segundo lugar, la microbiota armónica genera una respuesta proinflamatoria (Th1-dependiente) ante la presencia de patógenos, y una respuesta tolerogénica (Th2-dependiente) frente a microorganismos comensales. Por último, hay que destacar que la microbiota genera un efecto de tolerancia frente a los antígenos alimentarios.

La mejora en las condiciones higiénicas en los países con un buen nivel socioeconómico, así como la amplia disponibilidad de vacunas y antibióticos eficaces y la mejora en el procesamiento de los alimentos, han propiciado que la circulación comunitaria de bacterias sea menor. Este hecho, sin duda muy positivo a la hora de atajar un amplio número de enfermedades, ha modificado la diversidad de la microbiota. Dicha modificación podría ser la base del aumento de la incidencia de enfermedades autoinmunes y alergias, al predominar una tendencia proinflamatoria. En este sentido, la modulación de la microbiota intestinal durante los primeros meses de vida brinda una oportunidad única para conseguir un buen entrenamiento del sistema inmunitario: es decir, para estimular la inmunidad innata y optimizar la función de la inmunidad adquirida. Pero no sólo es importante que se instaure una microbiota correcta, sino también que ésta perdure en el tiempo. La IgA secretora es crucial en este sentido.

## Papel de la inmunoglobulina A secretora

La inmunoglobulina A secretora (IgA-S) es sintetizada por las células plasmáticas de las placas de Peyer, así como en la lámina propia. Una de sus principales misiones es garantizar la cohesión existente entre la microbiota y las células intestinales. Además, neutraliza patógenos en la luz intestinal, e intercepta bacterias intracelulares y las toxinas que éstas puedan generar. Es una molécula muy activa, capaz de chequear en todo momento las especies comensales; de este modo, ejerce una función de mediador entre ellas y el sistema inmunitario, y fomenta el desarrollo de tolerancia frente a la microbiota<sup>6</sup>.

## Células B productoras de IgA

Otro aspecto importante que cabe tener en cuenta es que la microbiota estimula la síntesis de la proteína iNOS, un destacado factor antimicrobiano producido por las células B IgA+. Algo similar ocurre con el factor de necrosis tumoral. De hecho, la presencia de estas células depende, en esencia, de que la microbiota sea adecuada. Dicho de otro modo, la diversidad armónica de los microorganismos comensales facilita la respuesta inmune intestinal y limita la absorción de antígenos. Otras células, las células dendríticas, se encargan de que dicha armonía se mantenga<sup>6</sup>.

## Las células dendríticas como garantes de la homeostasis de la microbiota

Las células dendríticas, además de inducir el desarrollo de células T reguladoras y de fomentar que la IgA luminal se mantenga, tienen una labor de muestreo constante sobre el microambiente intestinal. De este modo, actúan como un «perro guardián», facilitando la tolerancia a antígenos inocuos de los microorganismos comensales y desencadenando la respuesta inmune frente a patógenos<sup>6</sup>.



## Dieta y microbiota

Los niños alimentados con leche materna tienen una microbiota competente y protectora frente al desarrollo de diversos problemas de salud, como algunas infecciones y enfermedades inmunomediadas. Los oligosacáridos de la leche humana son presumiblemente, y de manera indirecta, los responsables de estos efectos al favorecer el desarrollo de microorganismos beneficiosos, como las bifidobacterias.

Se han identificado más de 200 especies microbianas distintas en la leche materna. A través de un circuito «mama-intestino», dichos microorganismos pasan de la glándula mamaria al intestino del lactante, contribuyendo al desarrollo de la microbiota. La introducción de la alimentación complementaria facilita la diversificación de la microbiota y que ésta vaya adquiriendo progresivamente las características propias de los adultos.

La calidad de la dieta influye de una manera importante en la calidad de la microbiota. Así, una dieta mayoritariamente vegetal se asocia con la aparición de una mayor diversidad microbiológica, con predominio del género *Prevotella*. Una dieta más proteica y rica en grasas promueve una menor diversidad; en este último escenario, las especies predominantes son del género *Bacteroides*. Este hecho puede ser una de las causas del aumento progresivo de ciertos cuadros clínicos, como la enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy precoz en los últimos años, en los países desarrollados<sup>7-10</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005; 308(5728): 1.635-1.638 [Epub 2005/04/16].
2. Johnson CL, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics*. 2012; 129: 950-960.
3. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010; 140: 805-820.
4. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature*. 2008; 453(7195): 620-625.
5. Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol*. 2010; 10(3): 159-169.
6. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. 2012; 13: 260-270.
7. Cross ML. Microbes versus microbes: immune signals generated by probiotic lactobacilli and their role in protection against microbial pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2002; 34(4): 245-253.
8. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006; 118: 511-521.
9. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, Ulaszewska M, Jeffery IB, O'Shea CA, et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome*. 2017; 5: 4.
10. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011; 334(6052): 105-108 [Epub 2011/09/03].

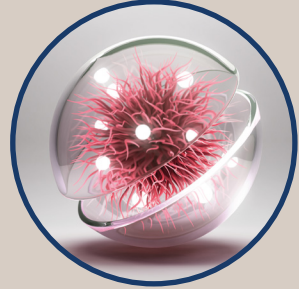
## Puntos clave



El ser humano es un «superorganismo» que convive en relación armónica con una amplia diversidad de microorganismos (microbiota).



La microbiota desempeña una importante labor defensiva, dada su capacidad inmunomoduladora y su labor a la hora de reducir la permeabilidad intestinal.



La IgA secretora y las células dendríticas garantizan la homeostasis de la microbiota.



La mejora en las condiciones higiénicas en los países con un buen nivel socioeconómico, la amplia disponibilidad de vacunas y antibióticos eficaces, así como una dieta rica en proteínas, grasas y alimentos procesados, son factores que contribuyen a la aparición de una microbiota menos rica y diversa.



Los probióticos, prebióticos, simbióticos, paraprobióticos, posbióticos y nutracéuticos, en una cantidad y duración determinadas, pueden conseguir objetivos de salud específicos a través de mejoras en la microbiota.

## CAPÍTULO 4

# Importancia de la prevención y detección de inmunodeficiencias en el lactante

## Definición de inmunodeficiencia

Se define como inmunodeficiencia a un grupo amplio de enfermedades cuya característica común es un fallo en los mecanismos de regulación de la defensa inmunitaria frente a las agresiones exteriores<sup>1-3</sup>. Dicho de otra manera más sencilla, y como ya lo expresa la propia palabra, una inmunodeficiencia es un funcionamiento deficiente del sistema inmunitario.

Cuando el origen de esta deficiencia es un trastorno hereditario ocasionado por un defecto en el desarrollo o función del sistema inmunitario, se denomina inmunodeficiencia primaria. Actualmente, estas inmunodeficiencias no son prevenibles, pero sí existen tratamientos, incluso curativos, para ellas. Sin embargo, cuando su origen es una infección adquirida, el uso de determinados medicamentos inmunosupresores, una enfermedad crónica o un defecto nutricional, se denominan inmunodeficiencias secundarias. En este caso, y en algunas ocasiones, además de tratables también son prevenibles<sup>1-8</sup>.



## Inmunodeficiencias primarias

Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades muy poco frecuentes, generalmente graves y que se manifiestan durante los primeros años de vida. La principal excepción a ello es el déficit selectivo de inmunoglobulina A (IgA), y también la hipogammaglobulinemia transitoria, que muchos autores no consideran una inmunodeficiencia como tal<sup>4-6</sup>.

### ¿Cuándo sospechar una inmunodeficiencia primaria?

La sospecha precoz es fundamental, pues un retraso diagnóstico puede comprometer las posibilidades terapéuticas y generar secuelas graves e irreversibles, incluido, por supuesto, el fallecimiento del niño. Dicha sospecha viene determinada por la presencia de infecciones de repetición, algo que resulta lógico teniendo en cuenta que se trata de una inmunodeficiencia. Sin embargo, no son cuadros banales, como catarros o gastroenteritis que se repiten con cierta frecuencia. Eso es algo habitual en los niños, ya que es normal la aparición de hasta más de diez procesos de este tipo al año, que además tienden a concentrarse durante los meses de invierno. La sospecha se establece cuando las infecciones no responden de forma adecuada a los tratamientos prescritos; si están causadas por microorganismos oportunistas; cuando la evolución de la clínica es inesperada; y si se asocian a otros problemas, como enfermedades autoinmunes, fallo de medro y alteraciones significativas en la

**TABLA 1. Los diez signos clásicos de alarma para sospechar una inmunodeficiencia primaria (Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board)**

1. Cuatro o más episodios de otitis media aguda en 1 año
2. Dos o más episodios de sinusitis grave en 1 año
3. Dos o más meses de uso de antibióticos con poco efecto
4. Dos o más neumonías en 1 año
5. Fallo de medro
6. Infecciones recurrentes en las partes blandas o abscesos profundos en los órganos
7. Candidiasis oral o cutánea persistente después del primer año de vida
8. Necesidad recurrente de antibioterapia intravenosa para curar las infecciones
9. Dos o más infecciones sistémicas, incluida la septicemia
10. Historia familiar de inmunodeficiencia primaria

piel, el pelo y las uñas<sup>4-6</sup>. En la tabla 1 se muestran los diez signos clásicos de alarma para sospechar una inmunodeficiencia primaria según la *Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board*<sup>9</sup>. En resumen, se debe sospechar una inmunodeficiencia primaria cuando las infecciones son frecuentes y su evolución clínica infrecuente.

## Tipos de inmunodeficiencias primarias

En función del componente del sistema inmunitario afectado, las inmunodeficiencias primarias se pueden clasificar de diferentes maneras<sup>4-6</sup>. Una de ellas sería la siguiente:

- Humorales (defecto del linfocito B).
- Celulares (defecto del linfocito T).
- Defecto del sistema del complemento.
- Defecto del funcionamiento de los fagocitos.

Como ya se ha comentado en capítulos previos, la inmunidad innata y la inmunidad adquirida deben funcionar de forma conjunta para optimizar la respuesta defensiva, por lo que, en la práctica, y a pesar de esta última clasificación, muchas inmunodeficiencias primarias tienen un carácter mixto, con defectos que afectan a varios componentes del sistema inmunitario de forma combinada<sup>4-6</sup>.

No es posible en el presente capítulo –ni tampoco es el propósito del mismo– detallar todas las enfermedades que componen las inmunodeficiencias primarias; algunas de ellas se incluyen en la tabla 2.

**TABLA 2. Algunos ejemplos de inmunodeficiencias primarias**

Inmunodeficiencia humoral	Inmunodeficiencia celular	Defecto de los fagocitos	Defecto del complemento
Inmunodeficiencia variable común	Inmunodeficiencia combinada grave	Enfermedad granulomatosa crónica	Defecto de C3
Agammaglobulinemia asociada al cromosoma X (síndrome de Bruton)	Síndrome de Wiskott-Aldrich	Neutropenia cíclica	Defecto de C5-C9
Déficit selectivo de IgA	Síndrome de Omenn	Defecto de adhesión leucocitaria	



## Inmunodeficiencias secundarias

Las inmunodeficiencias secundarias se desarrollan por la acción directa de diversos factores externos; por dicho motivo, son más frecuentes que las primarias. Los principales factores que pueden generar una deficiencia en el sistema inmunitario de origen secundario son los siguientes<sup>78</sup>:

- Origen infeccioso. El principal representante de este grupo sería el virus de la inmunodeficiencia humana, causante del llamado síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).
- Origen yatrogénico. Se debe fundamentalmente al uso de medicamentos inmunosupresores, como los corticoides o los tratamientos con anticuerpos monoclonales. También se observa en los pacientes con asplenia anatómica.
- Origen nutricional o metabólico. Se detallará más adelante.

## ¿Cuándo sospechar una inmunodeficiencia secundaria?

En función de los componentes inmunológicos afectados, predominarán algunas infecciones sobre otras. La principal diferencia con las inmunodeficiencias primarias es que en las secundarias es posible actuar sobre los factores que ocasionan la deficiencia y predecir las infecciones que podrían aparecer. Por tanto, en la mayoría de los casos, las inmunodeficiencias secundarias no se sospechan sino que se prevén.

## Inmunodeficiencias secundarias de origen nutricional o metabólico

Las principales inmunodeficiencias secundarias se definen a continuación<sup>78</sup>:

- Malnutrición grave. Favorece las infecciones respiratorias y gastrointestinales. Además, aumenta el riesgo de infección por patógenos intracelulares, sobre todo *Mycobacterium tuberculosis*.
- Insuficiencia renal crónica. Puede afectar al funcionamiento de los linfocitos T. Por otra parte, los niños sometidos a diálisis peritoneal presentan con frecuencia infecciones en el peritoneo causadas por microorganismos grampositivos.
- Síndrome nefrótico y enteropatía pierde-proteínas. La pérdida de proteínas limita la disponibilidad de inmunoglobulinas, por lo que su presentación clínica es similar a la de una inmunodeficiencia primaria de tipo humoral. Existe un alto riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad neumocócica.
- Enfermedad hepática crónica. Se alteran la función de las células fagocíticas y la producción de anticuerpos, y aumenta la susceptibilidad de presentar infecciones bacterianas.

- Diabetes mellitus. Los pacientes presentan alteraciones en la fagocitosis y su respuesta humoral es menor. Existe un mayor riesgo de infecciones cutáneas y respiratorias de origen bacteriano, infecciones de origen fúngico, reactivaciones del virus herpes e infecciones virales más sintomáticas.
- Enfermedad inflamatoria intestinal y artropatías inflamatorias. En este caso se suman varios factores: además de la posible malnutrición asociada, la respuesta inmune está alterada y los tratamientos necesarios también generan inmunodepresión.
- Linfangiectasia intestinal y quilotorax. La alteración de la circulación linfática genera hipogammaglobulinemia y linfopenia. Existe un riesgo aumentado de presentar infecciones por bacterias oportunistas.
- Enfermedad celiaca. No existe suficiente evidencia, pero se ha relacionado con una posible deficiencia en el funcionamiento del bazo. En cualquier caso, suele revertir tras establecer una dieta sin gluten.

## Tratamiento y prevención de las inmunodeficiencias secundarias

En función del componente del sistema inmunitario afectado, existen distintas estrategias terapéuticas y preventivas. Una de las medidas preventivas más importantes es la vacunación, aunque previamente requiere un estudio pormenorizado de cada caso pues no todas las vacunas se pueden administrar en situación de inmunodeficiencia. Por ejemplo, y en general, las vacunas de virus vivos atenuados están contraindicadas. También es recomendable la vacunación de los convivientes.

Otras posibilidades son: uso profiláctico de antibióticos, tratamientos sustitutivos con inmunoglobulinas y, por supuesto, la correcta higiene de manos y el uso de mascarillas, cuando esté indicado, tanto en el paciente como en los convivientes, para evitar la transmisión de microorganismos.



## La importancia de la nutrición en las inmunodeficiencias

Un capítulo aparte sería la nutrición. Es fundamental mantener o recuperar un adecuado estado nutricional en los pacientes con inmunodeficiencias. Como se ha comentado en otros capítulos, lo ideal sería mantener la lactancia materna el máximo tiempo posible; si esto no fuera factible, es recomendable utilizar fórmulas de lactancia artificial que incluyan probióticos y oligosacáridos lácteos, y que estén suplementadas con micronutrientes, como vitamina D, hierro o nucleótidos<sup>10</sup>.

Como también se ha comentado en otros capítulos, la alimentación complementaria debe ser rica en fibra e incluir una proporción adecuada de micronutrientes que aseguren un adecuado funcionamiento del sistema inmunitario. El consumo de frutas y verduras se asocia a una mejor calidad de la microbiota, otro aspecto que también debe tenerse en cuenta en los pacientes con inmunodeficiencias<sup>11</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Lozano Soto F. Introducción al sistema inmunológico, sus principales elementos y la respuesta inmunitaria. En: Farreras P, Rozman C, eds. Medicina interna, 17.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Elsevier España; 2012. pp. 2.453-2.488.
2. Kliegman RM, Geme ST, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, et al. Nelson textbook of pediatrics, 21.<sup>a</sup> ed. Part XIII. Immunology section. Sections 1-4. Chapters 148-160. Filadelfia: Elsevier; 2020. pp. 1.097-1.152.
3. Delves P, Martin SJ, Burton D, Roitt IM. Roitt, Fundamentos de inmunología, 11.<sup>a</sup> ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2008.
4. Seoane Reula ME, De Arriba Méndez S. Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019; 2: 415-435.
5. Elorz Rambari J, García Martínez JM, Bilbao Aburto A. Inmunodeficiencias primarias. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 60: 19-23.
6. Ruiz Contreras J. Inmunología básica. Aproximación a las inmunodeficiencias primarias. *Pediatr Integral*. 2014; 18(3): 183-192.
7. Alsina Manrique de Lara L, Santos-Díez Vázquez L. Manejo de las inmunodeficiencias secundarias en pediatría. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019; 2: 437-452.
8. Méndez Echevarría A. El niño con infecciones de repetición. *Pediatr Integral*. 2018; 22(5): 219-228.
9. Jyothi S, Lissauer S, Welch S, Hackett S. Immune deficiencies in children: an overview. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013; 98: 186-196.
10. Andreas NJ, Kapmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: a review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev*. 2015; 91: 629-635.
11. Moreno Villares JM, Collado MC, Larqué E, Leis Trabazo MR, Sáez de Pipaon M, Moreno Aznar LA. Los primeros 1000 días: una oportunidad para reducir la carga de las enfermedades no transmisibles. *Nutr Hosp*. 2019; 36: 218-232.

## Puntos clave



Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades muy infrecuentes pero potencialmente muy graves (salvo el déficit selectivo de IgA). Es fundamental la sospecha clínica precoz. En la actualidad, no son prevenibles pero sí tratables.



Se debe sospechar una inmunodeficiencia primaria cuando las infecciones son habituales y su evolución clínica infrecuente. Además, suelen aparecer en niños con fallo de medro, enfermedades autoinmunes e importantes alteraciones de la piel y las faneras.



Las inmunodeficiencias secundarias son más frecuentes y se desarrollan por la acción directa de diversos factores externos. Los más habituales son las infecciones, la toma de medicamentos inmunosupresores y la desnutrición.



En los pacientes con inmunodeficiencias, la nutrición supone un aspecto fundamental y debe asegurar un aporte de micronutrientes adecuado. En caso de no poder ofrecer lactancia materna, es recomendable utilizar fórmulas de lactancia artificial que incluyan probióticos y oligosacáridos lácteos, y que estén suplementadas con vitamina D, hierro o nucleótidos.

# Blemil<sup>plus</sup>

# Optimum

**Combinación única  
de nutrientes  
inmunoprotectores.**



NUEVA FÓRMULA

## ProTech

MÁS AVANZADA

**Única fórmula con  
Osteopontina Láctea,  
HMO y MFGM.**

Los 3 últimos avances  
en protección del lactante.



# Blemil<sup>plus</sup>

Siempre un paso por delante.  
**Siempre más.**



[www.blemil.com](http://www.blemil.com)

AVISO IMPORTANTE: La leche materna es el mejor alimento para el lactante.  
Información destinada al profesional de la salud.