

Sociedad Cubana de Inmunología. Holguín. Holguín

EL HIERRO Y SU RELACIÓN CON LA INMUNIDAD

Osvaldo Aguilera Batista^{1¶}, Carlos Alfredo Miló Valdés^{2*}.

RESUMEN

Introducción: Los estados deficitarios de hierro afectan la funcionalidad del sistema inmune, y con ello, la capacidad del organismo para repeler exitosamente las infecciones microbianas. **Objetivo:** Examinar la participación del hierro en la funcionalidad del sistema inmune. **Métodos:** La literatura especializada acumulada en los últimos 5 años fue revisada mediante palabras clave selectas para recuperar artículos publicados sobre la importancia del hierro en el adecuado funcionamiento del sistema inmune. **Resultados:** A los fines y objetivos de la presente revisión temática se identificaron, y se recuperaron, +100 artículos de diverso tipo distribuidos entre contribuciones originales, revisiones temáticas, y comunicaciones breves; sobre la participación del hierro en la organización, la funcionalidad y la regulación del sistema inmune. El hierro es esencial para la actividad del sistema inmune. Importantes actores celulares del sistema inmune dependen del mineral para la proliferación, maduración, diferenciación, especialización y expresión de sus funciones. El hierro es también determinante para la articulación efectiva de las 2 ramas del sistema inmune, y la regulación de su actividad. Los estados deficitarios de hierro afectan profundamente la inmunidad del cuerpo. Los organismos patógenos pueden desarrollar mecanismos para secuestrar hierro y utilizarlo en su propio beneficio. Una alimentación saludable, equilibrada, variada e inocua aseguraría ingresos óptimos de hierro, y contribuiría a la integridad y funcionalidad del sistema inmune. La suplementación mineral estaría justificada en aquellos casos donde las deficiencias preexistentes del mineral podrían suponer un riesgo aumentado de disfuncionalidad inmune e inmunocompromiso. Sin embargo, la suplementación mineral no sería efectiva en presencia de inflamación, y podría conducir a cuadros de intoxicación igualmente lesivos para la inmunidad y la salud del sujeto. La infección por el virus SARS Cov-2 (causante de la Covid-19) afecta profundamente la homeostasis del hierro, y por esta vía, la integralidad y funcionalidad del sistema inmune. **Conclusiones:** La homeostasis del hierro es esencial para la inmunidad. Los estados deficitarios de hierro resultan en la desregulación del sistema inmune, el inmunocompromiso, y un mayor riesgo de colonización e infección microbianas. El

¹ Médico. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Inmunología. ² Médico. Especialista de Primer Grado en Inmunología. Profesor Instructor.

¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-0494>.

² ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1527-4541>.

¶ Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Hospital Pediátrico Provincial “Octavio de la Concepción y de la Pedraja”. Holguín. Holguín. * Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Pediátrico Provincial “Pepe Portilla”. Pinar del Río. Pinar del Río.

Recibido: 17 de Febrero del 2023.

Aceptado: 19 de Marzo del 2023.

Osvaldo Aguilera Batista. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Holguín. Cuba.

Correo electrónico: osvalaguilera89@gmail.com.

aseguramiento de un estado nutricional adecuado contribuye a la integridad y funcionalidad de la respuesta inmune. **Aguilera Batista O, Miló Valdés CA.** *El hierro y su relación con la inmunidad.* RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2023;33(1):156-177. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras clave: *Hierro / Anemia / Inmunidad / Infección / Alimentación / Nutrición.*

INTRODUCCIÓN

Diversos, y muy complejos, fueron los cambios adaptativos que hicieron posibles que los seres humanos evolucionaran y prevalecieran en un entorno hostil. El sistema inmune ejerció un papel fundamental en estos procesos evolutivo.¹ A lo largo de muchos años, el sistema inmune ha también evolucionado, a la vez que se ha desarrollado, diversificado, y especializado para asegurar siempre la constancia del medio interno, y el enfrentamiento exitoso contra agentes patógenos.²

El sistema inmune está distribuido en diferentes estratos para contener la agresión según el tipo que sea: las barreras físicas como la piel y la mucosa que recubre los tractos respiratorio y gastrointestinal; las barreras químicas como el *mucus*, el jugo gástrico y su alto tenor de iones H⁺, el sudor, y las lágrimas; las diferentes células involucradas en la respuesta inmune como los linfocitos CD4⁺ y CD8⁺, las células plasmáticas productoras de anticuerpos, y las células asesinas naturales (del inglés *NK* por *natural killers*), entre otras; y las moléculas mediadoras | efectoras de la respuesta inmune como las inmunoglobulinas y las linfoquinas.³ Las bacterias comensales que conforman la biota intestinal juegan también un papel fundamental en la integridad del sistema inmune a través de interacciones vecinas, locales y remotas.⁴

El adecuado funcionamiento del sistema inmune depende, entre otras cosas, de un continuo y adecuado suministro de energía, macronutrientes y micronutrientes.⁵ Las células y tejidos que participan en la

puesta en marcha de la respuesta inmune, y la regulación y extinción de la misma, son ávidos consumidores de energía, proteínas y aminoácidos. Otros compuestos son igualmente necesarios en la nutrición del sistema inmune, como las vitaminas A y E que regulan la integridad de las membranas biológicas del daño causado por la peroxidación y neutralizan las especies reactivas de oxígeno (EROS); la vitamina C que ejerce propiedades antioxidantes; la vitamina D que actúa como reguladora de la respuesta inmune; y las vitaminas del complejo B y el ácido fólico.⁶ Asimismo, se tienen minerales como el selenio, el zinc y el hierro que se reconocen hoy como indispensables en la homeostasis del sistema inmune.⁷ Es inmediato entonces que una interrupción (de cualquier tipo y signo) en el suministro de nutrientes a las células y tejidos del sistema inmune se traslada en el tiempo a un riesgo incrementado de disfuncionalidades celulares, alteración de los mecanismos de contención de barrera, e infección microbiana*.

* Lo contrario también podría ser igualmente deletéreo. El exceso de peso y la obesidad pueden convertirse en factores de riesgo de enfermedades autoinmunes debido a la inflamación sistémica crónica y prolongada, el mantenimiento de un estado de estrés oxidativo, y la resistencia a la insulina. Estos eventos dañan en última instancia la absorción, distribución y utilización periférica de los sustratos metabólicos de las células inmunes. Para más detalles: **Kwiat VR, Reis G, Valera IC, Parvatiyar K, Parvatiyar MS.** Autoimmunity as a sequela to obesity and systemic inflammation. *Front Physiol* 2022;13:887702. Disponible en: <http://doi:10.3389/fphys.2022.887702>.

El hierro es el cuarto metal más abundante en la Tierra, y tiene un papel importante en el desarrollo de numerosos procesos bioquímicos en los organismos vivos[†].⁸⁻⁹ El cuerpo humano contiene (como promedio) entre 2 – 4 gramos de hierro. La mayor parte del hierro presente en el organismo proviene de la hemoglobina liberada por los hematíes senescentes, y solo una pequeña parte es aportada por los alimentos consumidos en la dieta diaria. La ingestión de hierro proviene de dos formas: la forma hemínica (asociada con la hemoglobina), y que proviene del consumo de carnes rojas; y la no hemínica que se presenta en las plantas.¹⁰

El cuerpo humano es capaz de absorber diariamente de 1 – 2 mg de los alimentos ingeridos con la dieta.¹¹ Si bien pequeñas, estas cantidades del mineral son más que suficientes para regenerar el epitelio gastrointestinal y las células, así como para reponer las pérdidas que diariamente tiene el cuerpo humano. El hierro es absorbido por los enterocitos en el duodeno gracias a procesos enzimáticos. La absorción de la forma hemínica del hierro es la más efectiva, y en este proceso se involucran probablemente las proteínas de las familias SLC48 y SLC49.¹²

[†] Toda regla tiene una excepción. *Borrelia burgdorferi* es la espiroqueta causante de la enfermedad de Lyme. Este organismo no utiliza el hierro en las funciones biológicas. En su lugar, el organismo recurre al manganeso y el zinc. Las cepas integrantes de la *phyla Lactobacillus* también recurren al manganeso para la homeostasis. Para más detalles: Consulte: **Troxell B, Xu H, Yang XF.** *Borrelia burgdorferi*, a pathogen that lacks iron, encodes manganese-dependent superoxide dismutase essential for resistance to streptonigrin. *J Biol Chem* 2012;287(23):19284-93. Disponible en: <http://doi:10.1074/jbc.M112.344903>; **Weinberg ED.** The *Lactobacillus* anomaly: Total iron abstinence. *Perspect Biol Med* 1997;40(4):578-83. Disponible en: <http://doi:10.1353/pbm.1997.0072>.

El hierro iónico existe en dos estados de valencia, a saber: ferroso (2+) y férrico (3+). El hierro circulante se une a la transferrina para su transportación, para ser liberado luego en las células y tejidos que lo consumen y utilizan.¹³ El receptor (CD71 | TRF1) de la transferrina se expresa en la superficie celular e internaliza el Fe³⁺ mediante endocitosis. Una vez internalizado, el hierro férrico es liberado, y el receptor TFR1 reciclado hacia la superficie celular. Luego de este proceso, la enzima ferrireductasa STEAP2/3/4 convierte el Fe³⁺ (que es insoluble en medio ácido) en Fe²⁺ (que es más estable y soluble en ácido); y es en esta forma en que es entonces incorporado dentro del citoplasma mediante la proteína especializada DMT1 (del inglés *Divalent Metal Transporter*).¹⁴ El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)¹⁵ y el interferón gamma (IFN γ)¹⁶ han sido reportados en la desregulación de la expresión de la DMT1, lo que trae consigo un incremento de la ingestión de hierro por los macrófagos.

El hierro se deposita en los tejidos gracias a la existencia y la actividad de la ferritina.¹⁷ La ferritina es una proteína globular de 474 kDa compuesta por 24 subunidades que en su conjunto forman una caja hueca que ofrece numerosos sitios de unión para el metal. Las interleucinas IL-4, IL-10, e IL-13 aumentan la expresión de la ferritina, lo que promueve el almacenamiento del hierro dentro de los monocitos y macrófagos.¹⁸⁻¹⁹

En los mamíferos la hormona hepcidina (sintetizada en y liberada por el hígado) es la principal reguladora del metabolismo del hierro.²⁰ Esta hormona regula la ferroportina:²¹⁻²² un transportador celular de hierro ubicado en la membrana basolateral del enterocito. Luego de la unión con la ferroportina, la hepcidina media la internalización, degradación y posterior liberación del hierro desde el epitelio intestinal hacia la circulación. La

homeostasis de los niveles de hierro es regulada por la hepcidina, pues un exceso de hierro circulante estimula la expresión de la hormona, reduciendo la absorción del mineral.²³ Por el contrario, la deficiencia de hepcidina conlleva a un incremento de la absorción de hierro con vistas a la repleción de los almacenes existentes en la médula ósea.²³

Los estados deficitarios de hierro y la anemia ferripriva se instalan debido a varios procesos que pueden solaparse en su influencia, entre ellos, los requerimientos aumentados, la insuficiente presencia del mineral en la dieta regular, la absorción defectuosa del mismo, y/o las pérdidas aumentadas debido a sangramientos y/o diarreas. Los niños con edades entre 0 – 5 años, las adolescentes y las mujeres en edad fértil, y los adultos mayores y los ancianos son los subgrupos poblacionales más proclives a la incidencia y desarrollo de estados deficitarios de hierro y anemia ferripriva.²⁴⁻²⁶ El parasitismo intestinal es una importante (y muchas veces soslayada) causa de anemia ferripriva en niños pequeños y escolares.²⁷

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reportado el grave problema de salud que constituyen las deficiencias de micronutrientes en el mundo de hoy, y destaca el hierro entre ellos.²⁸ La OMS ha señalado, además, que la ferropenia (léase también carencia de hierro) es el trastorno nutricional más común y extendido en todo el planeta. Siempre de acuerdo con la OMS, se estima que la anemia afecte a casi la mitad de los niños en el mundo.²⁹

La región de las Américas reportó en 2016 un total de 10,022 defunciones por carencia de hierro, con un total de 9 infantes en el rango de 0 – 59 meses por esta causa.³⁰ Mientras, en Cuba, varios reportes indican una prevalencia de la anemia del 29.3 % en los niños menores de 5 años:³¹ cifra que se ha mantenido invariante (e inabitable) durante la última década.³¹⁻³³

Los estados deficitarios de hierro y la anemia ferripriva provocan retraso pondoestatural, afectan el desarrollo neurocognitivo del niño, y causan retraso escolar y abandono de los estudios.³⁴⁻³⁵ Los estados deficitarios de hierro y la anemia ferripriva también provocan la reducción de la capacidad productiva de los trabajadores, y con ello, merma de los ingresos salariales y perpetuación de ciclos perpetuos de pobreza.³⁶ En las mujeres, los estados deficitarios de hierro y la anemia ferripriva pueden dañar la fertilidad, causar esterilidad e incrementar la tasa de ocurrencia de abortos espontáneos, embarazos prematuros, retraso del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, y anemia en el recién nacido.³⁷

Los estados deficitarios de hierro y la anemia ferripriva también afectan la integridad y la funcionalidad del sistema inmune, y reducen la capacidad del organismo para enfrentar exitosamente las agresiones que comportan microbios y parásitos.³⁸⁻³⁹ En los pacientes afectados son comunes la inmunodepresión, las afecciones respiratorias agudas y las infecciones cutáneas, la ausencia de respuesta proliferativa de las subpoblaciones linfocitarias después de la estimulación con mitógenos conocidos, y la afectación de la producción de inmunoglobulinas en respuesta a la infección con patógenos microbianos.

Sobre las asociaciones entre el hierro y la respuesta inmune innata

El mantenimiento de la integridad y la funcionalidad del organismo se logran mediante una respuesta inmune innata efectiva. El cuerpo humano está sujeto a numerosas y continuas agresiones, y es el sistema de respuesta inmune innata quien ofrece la primera línea de defensa y respuesta mediante la articulación e integración de las barreras naturales (como la piel y las mucosas),⁴⁰ las secreciones que

las recubren naturalmente (como el sebo y los aceites de la piel, las secreciones mucosas, y las lágrimas), el jugo gástrico, las células que participan de estas barreras, como los lactobacilos de Doderlein que se localizan en la mucosa vaginal⁴¹ y la biota que llena el colon;⁴² y las proteínas especializadas como las inmunoglobulinas A que recubren las mucosas.⁴³⁻⁴⁴

Detectada la invasión patógena, el sistema inmune promueve la activación y proliferación de los macrófagos residentes en la zona de conflicto para contener y aislar el germen (mediante el montaje de la correspondiente reacción inflamatoria), e iniciar acto seguido las acciones que culminen en la destrucción del mismo.⁴⁵ Los macrófagos fagocitan el germen, y procesan y exponen en su superficie los residuos de la digestión hecha a las células dendríticas de forma tal que los antígenos presentados generen señales moleculares para el reclutamiento y movilización de un número mayor de macrófagos, por un lado; e iniciar la respuesta inmune adaptativa, por el otro.⁴⁵ Las señales emitidas desde la zona de conflicto atraen a los neutrófilos circulantes para se sumen a la respuesta inmune despertada por los patógenos, y asistan en su destrucción.⁴⁶ La activación de los neutrófilos despierta y amplifica la generación de EROS, y con ello, la actividad germicida de los mismos;⁴⁷ lo que contribuye efectivamente a la resolución de la invasión patógena.

Las células dendríticas son las presentadoras de antígenos por excelencia y, por lo tanto, son parte integral de la respuesta inmune innata.⁴⁸ Mediante el procesamiento y presentación de antígenos, las células dendríticas participan en la activación y diferenciación de los linfocitos T, y de esta manera, articulan e integran los sistemas innato y adaptativo del sistema inmune.⁴⁹

Las células “*Natural Killers*” (NK) son linfocitos granulares de gran tamaño que actúan como potentes efectores citotóxicos capaces de reconocer, sin sensibilización previa, aquellas células de la economía que han sido infectadas por el germen invasor.^{‡,50} Tal capacidad es posible gracias a la regulación de las señales que influyen sobre los receptores expuestos en la superficie de las células NK en respuesta a los cambios ocurridos en las moléculas del sistema HLA I propias de las células-diana.⁵¹⁻⁵²

La respuesta inmune innata comprende la existencia y actuación de un sistema inmune asociado a las mucosas que produce inmunoglobulinas que fijarían y neutralizarían los gérmenes patógenos invasores.⁵³⁻⁵⁴ Estas inmunoglobulinas naturales (léase también secretoras), entre las que se encuentran las Ig A y las Ig M, también servirían de puente y enlace entre los sistemas innato y adaptativo de la respuesta inmune. Las inmunoglobulinas naturales son producidas sin que se requiera activación inmune previa por linfocitos B pertenecientes a la subclase B1, y que están presentes en la mucosa que rodea las cavidades naturales del organismo, en respuesta a los liposacáridos originados en la membrana celular de bacterias Gram-negativas.

De forma interesante, el hierro está involucrado en todos estos procesos de la respuesta inmune innata. El hierro es esencial en la eritropoyesis,⁵⁵ la replicación

‡ El término “NK” fue avanzado originalmente para designar aquellos linfocitos citotóxicos capaces de destruir células-diana sin haber sido expuestas a ellas previamente, en contraposición con los linfocitos T citolíticos. Sin embargo, es probable que las células NK ejerzan sus funciones solo después de una “educación” que implica el reconocimiento de las moléculas del sistema HLA I propias del huésped. En tal sentido, las células NK se asemejarían más a los linfocitos B y T. Para más detalles: **Vivier E.** What is natural in natural killer cells? *Immunol Lett* 2006;107(1):1-7. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.imlet.2006.07.004>.

y reparación del ADN,⁵⁶ la respiración mitocondrial y la síntesis de energía celular,⁵⁷ y el completamiento de aquellas reacciones enzimáticas en las que participa como cofactor.⁵⁸ El hierro es también un componente vital de proteínas especializadas como la hemoglobina, la mioglobina, y los citocromos.⁵⁸ Para su función, las metaloproteínas pueden unir al hierro de forma directa, o como complejos *heme* o de hierro-azufre (Fe-S).⁵⁹ Las metaloproteínas participan en el almacenamiento y transporte del oxígeno y otros gases, la producción de energía, el metabolismo de aminoácidos y lípidos, la detoxificación, y la neutralización de especies reactivas de oxígeno (EROS).⁶⁰ Asimismo, el hierro actúa como un catalizador transfiriendo electrones y mediando reacciones *redox*.⁶¹⁻⁶²

El hierro determina la activación de los macrófagos, y la capacidad de los mismos para producir y liberar citoquinas proinflamatorias que coadyuvarán a la amplificación de la respuesta inflamatoria.⁶³ El hierro es también determinante en la activación de los neutrófilos y la expresión de la capacidad germicida mediante la estimulación de la actividad de la enzima mieloperoxidasa: una metaloproteína dependiente del mineral.⁶⁴ Asimismo, el hierro es esencial en la diferenciación, maduración y expresión de las funcionalidades de las células dendríticas.⁶⁵ Igualmente, el hierro influye en la activación, proliferación, y funcionamiento de las células NK que aparecen durante la infección microbiana.⁶⁶ Es solo inmediato entonces anticipar que los estados deficitarios de hierro desarticulan y desregulan profundamente la respuesta inmune innata del organismo, y lo dejan prácticamente inerte ante gérmenes de todo tipo y diferentes grados de virulencia y patogenicidad.

La manipulación de la homeostasis del hierro por las células efectoras de la respuesta inmune innata durante los

episodios de infección | inflamación es otra poderosa herramienta en la contención, neutralización y resolución de la agresión e invasión por patógenos.⁶⁷⁻⁶⁸ Los gérmenes se dividen muy rápidamente, y en un corto período de tiempo, durante las primeras etapas de la agresión, a fin de garantizar la colonización del territorio. Para sostener esta respuesta proliferativa, los invasores necesitan una fuente continua de nutrientes, el hierro entre ellos, a fin de garantizar la proliferación microbiana, así como su virulencia. Durante los procesos de inflamación y/o infección, el huésped puede inducir la depleción del hierro que circula libremente para que éste no sea aprovechado por los patógenos que invaden el organismo.⁶⁹ Los macrófagos presentes en la primera línea de defensa son capaces de reprimir la actividad de la hepcidina junto con la expresión de la ferroportina para limitar la incorporación intracelular de hierro, por un lado, y promover la exportación de hierro, por el otro; y de esta manera, reducir las cantidades del mineral presentes en el medio intracelular que puedan ser aprovechadas por los microorganismos invasores en su propio beneficio.⁷⁰ Luego, la reducción del número y actividad de los macrófagos residentes solo traería como consecuencia la mayor disponibilidad de hierro para el sostén de la proliferación y el aumento de la patogenicidad bacterianas. De forma interesante, los microorganismos invasores son capaces de manipular la expresión de la hepcidina,⁷¹ y de esta manera, forzar la internalización del hierro para aumentar las cantidades disponibles para aquellos gérmenes que ya han sido fagocitados por los macrófagos.

El secuestro del hierro en la zona primaria de colonización microbiana se hace efectivo también mediante la actuación de proteínas como la lactoferrina presente en las secreciones mucosales y los gránulos de los neutrófilos,⁷² que unen ávidamente el

mineral incluso en las condiciones químicas desencadenadas por la respuesta inflamatoria local.

La activación de los fagocitos en el sitio de infección sería otro de los mecanismos comprendidos dentro de la “inmunidad nutricional” para limitar el hierro que pueda desviarse para la replicación bacteriana.⁷³⁻⁷⁵ Los procesos de reconocimiento de patrones moleculares en la superficie celular del fagocito y la producción de citoquinas proinflamatorias reducen la expresión de receptores a la transferrina, al mismo tiempo que estimulan la expresión de la proteína *Nramp1* (del inglés *natural resistance associated macrophage protein-1*) transportadora de hierro intracelular,⁷⁶ y que actúa disminuyendo el contenido de hierro en los lisosomas tempranos.

Sobre las asociaciones entre el hierro y la respuesta inmune adaptativa

Iniciada la invasión microbiana, y puesta en marcha las primeras etapas de la respuesta inmune con la activación de los mecanismos innatos de defensa, el organismo inicia la producción de inmunoglobulinas junto con la aparición, multiplicación y diferenciación de los linfocitos T que actuarán como ejecutores de la inmovilización, neutralización y destrucción de los gérmenes invasores, por un lado, y como reguladores y organizadores de la respuesta inmune adaptativa, por el otro.⁷⁷ Lógicamente, la proliferación de las subpoblaciones B y T de linfocitos, la maduración de las mismas, y la expresión de sus funcionalidades son procesos todos grandes consumidores de hierro.⁷⁸ Igualmente, la activación de la rama adaptativa de la respuesta inmune implica la participación de enzimas que contienen en su núcleo complejos de hierro y hierro-azufre, y que son imprescindibles para la división y la replicación celulares y la producción de

citoquinas.⁷⁹⁻⁸⁰ En consecuencia, los mecanismos que regulan la homeostasis del hierro son modificados para ampliar la oferta de hierro a las subpoblaciones linfocitarias que se encuentran en proliferación y activación. La proteína transferrina juega un papel fundamental en el aseguramiento de las cantidades de hierro requeridas para sostener la proliferación y activación linfocitarias.⁸¹ La inducción de un estado de anergia de los linfocitos T podría ser explicada, en parte, por la desregulación del receptor de la transferrina.⁸¹ Es posible también que la transferrina esté involucrada directamente en la activación de los linfocitos T más allá de su involucramiento en la homeostasis del hierro mediante la activación del receptor de los linfocitos T (TCR).⁸²

La proteína ferritina también participa en la proliferación y activación de las subpoblaciones linfocitarias.⁸³⁻⁸⁴ La delección de los genes que codifican las cadenas pesadas de la ferritina suele resultar en la reducción del número de linfocitos sin que se afecten los neutrófilos y los monocitos, probablemente mediante cambios en la expresión de las moléculas del sistema HLA I.⁸⁵

Los estados deficitarios de hierro y la anemia ferripriva pueden afectar la proliferación de los linfocitos B, su conversión en células productoras de inmunoglobulinas secretorias, y la aparición de anticuerpos ante los patógenos invasores.⁸⁶ Asimismo, los estados deficitarios de hierro afectan la efectividad de la vacunación profiláctica contra numerosas enfermedades, a menos que se corrijan de antemano.⁸⁷

Los estados deficitarios de hierro también afectan múltiples aspectos de la respuesta inmune adaptativa mediada por los linfocitos T. Tras la activación, los linfocitos T expresan en la superficie celular copias del receptor a la transferrina,⁸⁸ lo que apuntaría hacia el papel que juega la captación

aumentada de hierro en el sostén de la proliferación y activación de los linfocitos T, y la posterior diferenciación en células efectoras y reguladoras. Por consiguiente, la baja disponibilidad del mineral afectaría profundamente el reclutamiento y proliferación de las subpoblaciones T.⁸⁹

La deficiencia de hierro también afectaría la producción de citoquinas e interferones. La IL-2 es una citoquina importante para la proliferación de los linfocitos T, y la posterior diferenciación en células T efectoras.⁹⁰ La IL-2 también es significativa para el crecimiento y la actividad de las células NK. La baja disponibilidad del hierro afecta la producción de IL-2, y con ello, la proliferación y diferenciación de las células T y la producción de otras citoquinas y el interferón γ , afectando la coordinación entre las diferentes ramas y procesos de la respuesta inmune.⁹¹

Sobre el impacto de la repleción mineral en la inmunocompetencia y la respuesta inmune

Habiendo expuesto las negativas consecuencias de los estados deficitarios de hierro y la anemia ferripriva sobre la respuesta inmune, cabría esperar que la repleción mineral sea seguida de una mejor respuesta inmune.⁹² Devaki *et al.* (2007)⁹³ evaluaron el impacto de la suplementación oral con un complejo de Fe-polimaltosa (*Hierro elemental*: 100 mg) sobre indicadores de la proliferación y activación de las subpoblaciones leucitorias en adolescentes con diferentes *stata* hemínico. Tras 8 meses de suplementación mineral se observó mejoría de la capacidad bactericida de los neutrófilos, una mayor respuesta proliferativa linfocitaria ante la exposición a fitohemaglutininas, y una mayor capacidad prooxidante demostrada mediante el *test* NBT.⁹³

Attia *et al.* (2009)⁹⁴ determinaron los niveles de los linfocitos T, y de sus subpoblaciones CD4, CD8, y CD1a, el receptor de transferrina (CD71) y la ferritina sérica en 40 niños anémicos que fueron suplementados con hierro (*Hierro elemental*: 6 mg/kg/día) durante 3 meses. Los niños anémicos mostraron un número menor de linfocitos T (CD4 + CD8), y un número mayor de linfocitos T inmaduros (CD1a).⁹⁴ El número de linfocitos T maduros aumentó significativamente tras la repleción mineral.⁹⁴

Stoffel *et al.* (2020)⁹⁵ completaron un ensayo aleatorizado a tipo cohorte sobre los efectos de la suplementación con hierro en la respuesta a la vacunación anti-rubeola de 155 niños kenyanos con 7.5 meses de vida extrauterina. La suplementación mineral se extendió durante 4 meses.⁹⁵ Los niños fueron asignados a cualquiera de 3 grupos: *Grupo I*: Placebo; *Grupo II*: Hierro elemental (Fumarato ferroso + Na-Fe-EDTA): 5 g/día; y *Grupo III*: Hierro elemental: 5 g/día (Fumarato ferroso + Na-Fe-EDTA) + Galacto-oligosacáridos (GOS): 7.5 g/día; respectivamente.⁹⁵ Los niños fueron vacunados contra la rubeola a los 9 y 18 meses de vida extrauterina.⁹⁵ El impacto de la vacuna anti-rubeola se determinó a los 11.5 meses de vida extrauterina y a los 4.5 años de edad mediante la determinación de IgG anti-rubeola, la seroconversión, y la avidéz.⁹⁵ Los niños suplementados con hierro mostraron mayores títulos de IgG anti-rubeola, una superior seroconversión, y una elevada avidéz de las IgG.⁹⁵

La fortificación de los alimentos de consumo regular por niños, adolescentes y otras subpoblaciones en riesgo de estados deficitarios de hierro, anemia ferripriva, e inmunodepresión podría ser otra ruta costo-efectiva para la mejoría de la respuesta inmune.⁹⁶ Los cereales, el maíz, la sal y la leche han sido los alimentos tradicionalmente seleccionados para la

fortificación con hierro.⁹⁷⁻¹⁰¹ Estos programas pueden ser efectivos en la reducción de las tasas de prevalencia de la anemia ferripriva en las poblaciones-diana, pero no se ha explorado si pueden mejorar la respuesta inmune de las personas suplementadas, máxime cuando la infección parasitaria, la transmisión del VIH/sida, y la inflamación son la norma en muchas de ellas,¹⁰² sobre todo las domiciliadas en los países de bajos y medianos ingresos.

Sin embargo, otros estudios no han sido concluyentes en cuanto a los probables beneficios de la suplementación mineral sobre la respuesta inmune. Sejas *et al.* (2008)¹⁰³ estudiaron la reducción en el número de los linfocitos CD1a+ circulantes tras la suplementación de escolares bolivianos con hierro durante 3 meses. Los linfocitos CD1a+ representan timocitos inmaduros.¹⁰³ Si bien la proporción de linfocitos CD1a+ se redujo en la mitad tras la repleción mineral, el número de tales células post-intervención siguió siendo elevado.¹⁰³

Thibault *et al.* (1993)¹⁰⁴ examinaron la producción de IL-2 en 81 niños con edades entre 6 meses y 3 años con alto riesgo de estados deficitarios de hierro, y que fueron suplementados con una sal del mineral durante 2 meses.¹⁰⁴ Los niveles séricos de IL-2 fueron significativamente menores en los niños deprivados de hierro.¹⁰⁴ La suplementación con hierro mejoró las constantes corpusculares y las concentraciones plasmáticas de ferritina y transferrina.¹⁰⁴ Sin embargo, no se observaron cambios en los indicadores de la inmunidad celular mediada por linfocitos T.¹⁰⁴

Todavía se tienen estudios que reportan efectos perjudiciales de la repleción mineral sobre la calidad de la respuesta inmune debido a la aparición de estados de

sobresaturación con hierro[§], y también ante la percepción de que el hierro suplementado sea desviado eficazmente por las bacterias invasoras para su propio beneficio.¹⁰⁵⁻¹⁰⁶ Sazawal *et al.* (2006)¹⁰⁷ condujeron un ensayo clínico controlado con placebo para evaluar la efectividad de la suplementación con hierro + ácido fólico de niños con edades entre 1 – 35 meses de vida extrauterina que viven en áreas de alta transmisibilidad de malaria en Zanzíbar. Los niños fueron asignados a cualquiera de 3 grupos:¹⁰⁷ *Grupo I:* Hierro: 12.5 mg/día + Ácido fólico: 50 µg/día; *Grupo II:* Hierro: 12.5 mg/día + Ácido fólico: 50 µg/día + Zinc; y *Grupo III:* Placebo; respectivamente. El ensayo fue detenido ante las recomendaciones del Comité de evaluación debido a preocupaciones sobre un riesgo mayor del niño suplementado de enfermarse, complicarse, ser hospitalizado y morir.¹⁰⁷ Si bien la suplementación mineral puede ser efectiva en aquellos niños con estados deficitarios de hierro y anemia ferripriva, no lo sería así en los que mantienen una adecuada homeostasis de hierro.¹⁰⁷

Sobre las asociaciones entre el hierro, la inmunidad y la Covid-19

En Noviembre del 2019 las autoridades sanitarias de la ciudad de Wuhan, capital de la provincia china de Hubei, notificaron los primeros casos de una neumonitis intersticial particularmente agresiva y rápidamente progresiva hacia la bronconeumonía y la insuficiencia ventilatoria, y la muerte.¹⁰⁸ En pocos meses, la nueva variedad de neumonitis (reconocida

[§] El exceso de hierro puede ser igualmente deletéreo por cuanto induce la generación de especies reactivas de oxígeno (EROS) mediante la reacción de Fenton debido a su gran poder oxidativo. Para más detalles: Consulte: **Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J.** Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol* 2008;88:7-15.

oficialmente por la Organización Mundial de la Salud como Covid-19)¹⁰⁹ se había extendido por el mundo entero, y dejaba tras de sí una estela de muerte, parálisis social y económica e incertidumbre.¹¹⁰

Pronto se comprendió que la tormenta de citoquinas proinflamatorias era la marca humoral de la infección por el virus SARS-Cov-2: el agente causal de la Covid-19.¹¹¹ Tras la infección viral, el huésped desencadena una respuesta inflamatoria exaltada con una producción excesiva, y liberación aumentada a la circulación, de citoquinas como la IL-6 y el TNF.¹¹² La oleada de citoquinas resulta en una verdadera tormenta metabólica que evoluciona rápidamente hacia las trombopatías, el daño orgánico múltiple, y la muerte.¹¹²

Es inmediato que una tormenta de citoquinas de tal magnitud afectará profundamente la maquinaria sintética hepática, y con ello, la síntesis de proteínas secretoras como la albúmina y la transferrina.¹¹³ Por otra parte, la tormenta de citoquinas provoca disrupciones de la homeostasis del hierro, con secuestro intracelular del mineral como resultado de la desregulación de la hepcidina y la ferroportina.¹¹⁴ Esta conjunción de eventos moleculares podrían explicar (en parte) las cifras aumentadas de la ferritina que se han descrito en la literatura internacional.¹¹⁵ La elevación de las cifras séricas de la ferritina emularía la gravedad de la tormenta de citoquinas, y podría predecir el curso de la enfermedad viral.¹¹⁶ Asimismo, el abatimiento de las cifras de la proteína tisular sería vista como un indicador de la efectividad de la respuesta terapéutica.¹¹⁷⁻¹¹⁸

Taneri *et al.* (2020)¹¹⁹ condujeron una revisión sistemática seguida de meta-análisis para establecer las características del metabolismo del hierro durante la infección por la Covid-19. Las cifras de hemoglobina estaban preservadas (como promedio) en los 57,563 pacientes reunidos en 189 estudios

clínicos.¹¹⁹ Sin embargo, se observaron cifras disminuidas de hemoglobina en los ancianos, en los sujetos en los que concurrían morbilidades crónicas como la Diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial, y los que fueron ingresados en las unidades de cuidados críticos debido a complicaciones orgánicas tras la infección viral.¹¹⁹ Por otro lado, la hiperferritinemia fue un hallazgo universal en los estudios revisados.¹¹⁹ Las cifras séricas de ferritina se observaron elevadas precisamente en los sujetos ancianos y afectados por comorbilidades crónicas.¹¹⁹ Un efecto dosis-respuesta fue incluso observado, con cifras séricas de ferritina cada vez más elevadas en los sujetos más añosos, y a medida que aumentaba el número de enfermos hipertensos.¹¹⁹ La hiperferritinemia también distinguió a aquellos afectados por las formas más graves de la Covid-19, y a los supervivientes respecto de los que sucumbieron a la enfermedad.¹¹⁹

Por su parte, Hippchen *et al.* (2020)¹²⁰ estudiaron la capacidad predictiva de varios indicadores del metabolismo del hierro en sujetos Covid-19 atendidos ambulatoriamente ante manifestaciones benignas de la enfermedad, aquellos que fueron ingresados desde el primer momento en que mostraron formas graves de la Covid-19, y los que habiendo sido enviados de vuelta a sus hogares tras un primer encuentro con el grupo de trabajo fueron ingresados ante el empeoramiento sintomático. Los pacientes hospitalizados (inicialmente | eventualmente) exhibieron cifras séricas disminuidas de hierro y transferrina junto con valores aumentados de la PCR y la ferritina.¹²⁰ La hipoferrremia señaló a las personas infectadas que eventualmente requirieron hospitalización.¹²⁰ Adicionalmente, la hipoferrremia se asoció con un riesgo mayor de daño cardíaco (tal y como se determinó mediante la troponina T sérica).¹²⁰ La instalación de las terapias antivirales e inmunomoduladoras se tradujo

en la mejoría de los indicadores de la homeostasis del mineral y la mayor disponibilidad del mismo en la periferia.¹²⁰

Habida cuenta de las interrelaciones entre la homeostasis del hierro, la inmunidad del sujeto, la infección por el virus SARS-Cov-2, y el desarrollo de formas graves de la Covid-19, se anticiparía que la intervención alimentaria y nutricional serviría para mejorar la respuesta antiviral, prevenir la aparición de formas graves de la infección, y favorecer la pronta recuperación del enfermo.¹²¹⁻¹²² Una alimentación saludable, variada, equilibrada e inocua es indispensable en el aseguramiento de una inmunidad efectiva.¹²³ Las carencias y deficiencias nutrimentales se trasladan siempre a cuadros de inmunocompromiso e inmunodepresión. Lo contrario es también cierto: el exceso de peso, la obesidad corporal y la obesidad abdominal traen consigo resistencia a la insulina, inflamación y estrés oxidativo, y con ello, afectación de la capacidad del sujeto para enfrentar efectivamente patógenos como el virus SARS Cov-2.

No siempre más es mejor, y ello es relevante cuando se examina el papel de la suplementación vitamino-mineral dentro de las estrategias de mejoramiento del sistema inmune de la persona. Se supondría que una alimentación saludable provea todos los nutrientes requeridos para la inmunocompetencia. Sin embargo, se ha descrito que los estilos corrientes (léase también urbanos) de alimentación y actividad física se trasladan a carencias y deficiencias de micronutrientes como el hierro. Luego, la suplementación vitamino-mineral contribuiría a la corrección de las carencias y deficiencias nutrimentales que pudieran ocurrir en el sujeto, y así, asegurar la efectividad de la respuesta inmune.¹²⁴⁻¹²⁵

Por último, se ha avanzado el paradigma de la Inmunonutrición como vía para contrarrestar la infección viral, por un lado, y asegurar una mejor defensa inmune

contra la agresión, por el otro.¹²⁶⁻¹²⁷ Las subpoblaciones linfocitarias en rápida proliferación y crecimiento son importantes consumidoras de sustratos como arginina, glutamina, nucleótidos, aminoácidos de cadena ramificada y ácidos grasos de cadena corta (como el ácido β -hidroxi-butírico); y minerales como el selenio, el zinc y el cobre.¹²⁸ El despliegue y la expansión de la respuesta del huésped ante el virus SARS Cov-2 pueden originar estados deficitarios de tales sustratos que, de no ser identificados y corregidos oportunamente, afectarían significativamente el enfrentamiento exitoso de la infección viral y las consecuencias de la misma.¹²⁹⁻¹³⁰

Se han diseñado productos enterales que vehiculan los sustratos antes mencionados en un único contenedor, junto con cantidades especificadas de energía, proteínas y otras sustancias con propiedades farmacológicas como los ácidos grasos poliinsaturados de la familia $\omega 3$.¹³¹ El uso de tales productos se ha trasladado a una menor incidencia de infecciones en situaciones clínico-quirúrgicas como la cirugía citorrreductora de tumores de cabeza y cuello y el trauma.¹³²⁻¹³³ Se anticiparía entonces que la adherencia a la Inmunonutrición significaría la reducción del riesgo de sufrir las formas graves de la Covid-19, sobre todo la falla multi-orgánica y la insuficiencia ventilatoria, un acortamiento de la estadía hospitalaria, y la pronta recuperación y rehabilitación del enfermo.¹³⁴ El hierro está presente en estos productos enterales en las cantidades suficientes como para satisfacer los requerimientos diarios del sujeto. Quedaría para un futuro ensayo la compilación y el análisis de los resultados que se observen con el uso de tales productos inmunoenterales en las distintas formas clínicas de la Covid-19.

CONCLUSIONES

La deficiencia de hierro puede tener un impacto significativo en el sistema inmunológico, ya que puede disminuir la capacidad del cuerpo para combatir infecciones y enfermedades. Los estudios han demostrado que la deficiencia de hierro puede aumentar el riesgo de infecciones respiratorias, como la neumonía y la bronquitis, así como infecciones gastrointestinales y urinarias. Por otro lado, el exceso de hierro en el cuerpo también puede ser perjudicial para el sistema inmunológico. El exceso de hierro puede aumentar la producción de radicales libres, lo que puede dañar las células del cuerpo y aumentar el riesgo de enfermedades crónicas como la enfermedad cardiovascular y el cáncer. En conclusión, el hierro es un mineral esencial para el sistema inmunológico y su deficiencia o exceso pueden tener un impacto significativo en la salud. Es importante mantener una dieta equilibrada y saludable para asegurar una ingesta adecuada de hierro y evitar la deficiencia o el exceso de este mineral en el cuerpo.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Los autores participaron a partes iguales en el diseño y completamiento de la presente revisión, la recolección y el análisis de las referencias, y la redacción del presente texto.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por la ayuda brindada durante la edición y curación de este ensayo.

SUMMARY

Rationale: States of iron deficiency affect the functionality of the immune system, and thus, the capacity of the organism to successfully repel microbial infections. **Objective:** To examine the participation of iron in the functionality of the immune system. **Methods:** Specialized literature accumulated in the last 5 years was reviewed with selected keywords in order to retrieve articles published on the importance of iron in the adequate functioning of the immune system. **Results:** Pertaining the ends and the objectives of the represent theme review +100 articles of varying nature distributed between original contributions, theme reviews, and brief communications on the participation of iron in the organization, functionality and regulation of the immune system were identified and retrieved. Iron is essential for the activity of the immune system. Important cellular actors of the immune system depend upon this mineral for proliferation, maturation, differentiation, specialization and expression of their functions. Iron is also determinant for the effective articulation of the two branches of the immune system, and the regulation of its activity. States of iron deficiency affect profoundly the immunity of the body. Pathogenic organisms might develop mechanisms for sequestering iron to use it for their own benefit. A healthy, balanced, varied and innocuous alimentation should secure optimal intakes of iron, contributing to the integrity and functionality of the immune system. Mineral supplementation would be justified in those cases where preexistent deficiencies of the mineral might convey an increased risk of immune dysfunction and compromise. However, mineral supplementation would be ineffective in the presence of inflammation, and might lead to intoxication equally harmful for the subject's immunity and health. Infection by the SARS Cov-2 virus (the causative agent of Covid-19) affects profoundly iron homeostasis, and in the process, the integrality and functionality of the immune system. **Conclusions:** Iron homeostasis is essential for immunity. States of iron deficiency result in deregulation of the immune system, immune compromise, and a higher risk of bacterial colonization and infection. Securing an adequate nutritional status contributes to the

integrity and functionality of the immune response. Aguilera Batista O, Miló Valdés CA. Iron and its relationship with immunity. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2023;33(1):156-177. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Iron / Anemia / Immunity / Infection / Alimentation / Nutrition.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Graham AL, Schrom EC 2nd, Metcalf CJE. The evolution of powerful yet perilous immune systems. *Trends Immunol* 2022;43(2):117-31. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.it.2021.12.002>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
- Quintana-Murci L. Human immunology through the lens of evolutionary genetics. *Cell* 2019;177:184-99.
- Lewis DE, Blutt SE. Organization of the immune system. En: *Clinical Immunology. Principles and Practice*. Elsevier. London: 2019. Pp. 19-38.e1. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6896-6.00002-8>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
- Hansen J, Gulati A, Sartor RB. The role of mucosal immunity and host genetics in defining intestinal commensal bacteria. *Curr Op Gastroenterol* 2010;26(6):564-71. Disponible en: <http://doi:10.1097/MOG.0b013e32833f1195>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
- Munteanu C, Schwartz B. The relationship between nutrition and the immune system. *Front Nutr* 2022;9:1082500. Disponible en: <http://doi:10.3389/fnut.2022.1082500>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
- Ramakrishnan U, Webb AL, Ologoudou K. Infection, immunity, and vitamins. En: *Handbook of nutrition and immunity* [Editores: Gershwin ME, Nestel P, Keen CL]. Humana Press. Totowa [NJ]: 2004. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-59259-790-1_5. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
- Weyh C, Krüger K, Peeling P, Castell L. The role of minerals in the optimal functioning of the immune system. *Nutrients* 2022;14(3):644. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu14030644>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
- Dutt S, Hamza I, Bartnikas TB. Molecular mechanisms of iron and heme metabolism. *Annu Rev Nutrition* 2022;42:311-35.
- Winter WE, Bazydlo LA, Harris NS. The molecular biology of human iron metabolism. *Lab Med* 2014;45:92-102.
- Carpenter CE, Mahoney AW. Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1992;31:333-67.
- Piskin E, Cianciosi D, Gulec S, Tomas M, Capanoglu E. Iron absorption: Factors, limitations, and improvement methods. *ACS Omega* 2022;7(24):20441-56. Disponible en: <http://doi:10.1021/acsomega.2c01833>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
- Fuqua BK, Vulpe CD, Anderson GJ. Intestinal iron absorption. *J Trace Elements Med Biol* 2012;26:115-9.
- Gkouvatsos K, Papanikolaou G, Pantopoulos K. Regulation of iron transport and the role of transferrin. *BBA Biochim Biophys Acta General Subjects* 2012;1820:188-202.
- Mims MP, Prchal JT. Divalent metal transporter 1. *Hematology* 2005;10:339-45.
- Sharma N, Laftah AH, Brookes MJ, Cooper B, Iqbal T, Tselepis C. A role for tumour necrosis factor α in human small bowel iron transport. *Biochemical J* 2005;390:437-46.

16. Melia JM, Lin R, Xavier RJ, Thompson RB, Fu D, Wan F; *et al.* Induction of the metal transporter ZIP8 by interferon gamma in intestinal epithelial cells: Potential role of metal dyshomeostasis in Crohn's disease. *Biochem Biophys Res Comm* 2019;515:325-31.
17. Kotla NK, Dutta P, Parimi S, Das NK. The role of ferritin in health and disease: Recent advances and understandings. *Metabolites* 2022;12(7):609. Disponible en: <http://doi:10.3390/metabo12070609>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
18. Rogers J, Lacroix L, Durmowitz G, Kasschau K, Andriotakis J, Bridges KR. The role of cytokines in the regulation of ferritin expression. *Prog Iron Res* 1994; 356:127-32.
19. Weiss G, Bogdan C, Hentze MW. Pathways for the regulation of macrophage iron metabolism by the anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-13. *J Immunol [Baltimore: Md]* 1997;158: 420-5.
20. Ganz T, Nemeth E. Heparin and disorders of iron metabolism. *Annu Rev Med* 1997;62:347-60.
21. De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Heparin and ferroportin: The new players in iron metabolism. *Seminars Liver Dis* 2011;31:272-9.
22. Drakesmith H, Nemeth E, Ganz T. Ironing out ferroportin. *Cell Metab* 2015; 22:777-87.
23. Arosio P. New advances in iron metabolism, ferritin and hepcidin research. *Int J Mol Sci* 2023;23(23): 14700. Disponible en: <http://doi:10.3390/ijms232314700>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
24. Gedfie S, Getawa S, Melku M. Prevalence and associated factors of iron deficiency and iron deficiency anemia among under-5 children: A systematic review and meta-analysis. *Global Pediatric Health* 2022;9: 2333794X221110860. Disponible en: <http://doi:10.1177/2333794X221110860>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
25. Cappellini MD, Santini V, Braxs C, Shander A. Iron metabolism and iron deficiency anemia in women. *Fertil Steril* 2022;118(4):607-14. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.fertnstert.2022.08.014>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
26. Gadó K, Khodier M, Virág A, Domján G, Dörnyei G. (2022). Anemia of geriatric patients. *Physiol Int* 2022;109: 119-34.
27. Cardona-Arias JA. Determinantes sociales del parasitismo intestinal, la desnutrición y la anemia: Revisión sistemática. *Rev Panam Salud Pública* 2017;41:e143. Disponible en: <http://doi:10.26633/RPSP.2017.143>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
28. Lowe NM. The global challenge of hidden hunger: Perspectives from the field. *Proc Nut Soc* 2021;80:283-9.
29. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *The Lancet* 2021;397(10270):233-48. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32594-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32594-0). Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
30. Mujica-Coopman MF, Brito A, López de Romaña D, Ríos-Castillo I, Cori H, Olivares M. Prevalence of anemia in Latin America and the Caribbean. *Food Nutr Bull* 2015;36(2 Suppl): S119-S128.
31. Gigato Mesa EG. La anemia ferropénica. Diagnóstico, tratamiento y prevención. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2015;25(2):371-89. Disponible en: <http://revalnutricion.sld.cu/index.php/rca>

- [n/article/view/140](#). Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
32. Pita GM, Jiménez S, Basabe B, García RG, Macías C, Selva L; *et al.* Anemia in children under five years old in Eastern Cuba, 2005-2011. *Medic Review* 2014; 16:16-23.
 33. Jiménez Acosta SM, Rodríguez Suárez A, Pita Rodríguez G. Prevalencia de anemia durante el embarazo en Cuba. Evolución en 15 años. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2014;20:42-7.
 34. Zavaleta N, Astete-Robilliard L. Efecto de la anemia sobre el desarrollo infantil: Consecuencias a largo plazo. *Rev Peruana Med Exp Salud Pública* 2017; 34(4):716-22. Disponible en: <http://doi:10.17843/rpmesp.2017.344.3251>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
 35. Allali S, Brousse V, Sacri AS, Chalumeau M, de Montalembert M. Anemia in children: Prevalence, causes, diagnostic work-up, and long-term consequences. *Expert Rev Hematol* 2017;10:1023-8.
 36. Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, Hipgrave D, Biggs BA. Control of iron deficiency anemia in low-and middle-income countries. *Blood* 2013;121: 2607-17.
 37. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26:3-24.
 38. Haschka D, Hoffmann A, Weiss G. Iron in immune cell function and host defense. *Semin Cell Dev Biol* 2021;115: 27-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.12.005>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
 39. Ni S, Yuan Y, Kuang Y, Li X. Iron metabolism and immune regulation. *Front Immunol* 2022;13:816282. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.816282>
 40. Nicolaides N. Skin lipids: Their biochemical uniqueness. *Science* 1974; 186:19-26.
 41. Lepargneur JP, Rousseau V. Protective role of the Doderleïn flora. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002;31:485-94.
 42. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, Bertucci F, Gigante G, Ianiro G; *et al.* The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:323-33.
 43. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: Induction, dissemination, and effector functions. *Scand J Immunol* 2009;70: 505-15.
 44. Fagarasan S, Honjo T. Regulation of IgA synthesis at mucosal surfaces. *Curr Op Immunol* 2004;16:277-83.
 45. Kumar V. Macrophages: The potent immunoregulatory innate immune cells. En: *Macrophage activation- Biology and disease* [Editor: Bhat KH]. IntechOpen. Zagreb: 2019. Disponible en: <http://doi:10.5772/intechopen.88013>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
 46. Kobayashi SD, DeLeo FR. Role of neutrophils in innate immunity: A systems biology-level approach. *Wiley Interdisciplinary Rev Syst Biol Med* 2009;1:309-33.
 47. Winterbourn CC, Kettle AJ, Hampton MB. Reactive oxygen species and neutrophil function. *Annu Rev Biochem* 2016;85:765-92.
 48. Kim CH. Dendritic cells (DCs) in innate immunity. En: *Glycobiology of innate immunology*. Springer. Singapore: 2022. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-981-16-9081-5_2. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
 49. Hespel C, Moser M. Role of inflammatory dendritic cells in innate

- and adaptive immunity. *Eur J Immunol* 2012;42:2535-43.
50. Cooper MA, Colonna M, Yokoyama WM. Hidden talents of natural killers: NK cells in innate and adaptive immunity. *EMBO Reports* 2009;10: 1103-10.
 51. Bernink JH, Peters CP, Munneke M, te Velde AA, Meijer SL, Weijer K; *et al.* Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues. *Nat Immunol* 2013;14:221-9. Disponible en: <http://10.1038/ni.2534>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
 52. Zitvogel L. Dendritic and natural killer cells cooperate in the control/switch of innate immunity. *J Exp Med* 2002;195: F9-F14.
 53. Xu X, Ng SM, Hassouna E, Warrington A, Oh SH, Rodriguez M. Human-derived natural antibodies: Biomarkers and potential therapeutics. *Future Neurol* 2015;10(1):25-39. Disponible en: <http://doi:10.2217/fnl.14.62>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
 54. Strugnell RA, Wijburg OL. The role of secretory antibodies in infection immunity. *Nature Rev Microbiol* 2010;8 (9):656-67. Disponible en: <http://doi:10.1038/nrmicro2384>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
 55. Wrighting DM, Andrews NC. Iron homeostasis and erythropoiesis. *Curr Top Dev Biol* 2008;82:141-67.
 56. Puig S, Ramos-Alonso L, Romero AM, Martínez-Pastor MT. The elemental role of iron in DNA synthesis and repair. *Metallomics* 2017;9:1483-500.
 57. Oexle H, Gnaiger E, Weiss G. Iron-dependent changes in cellular energy metabolism: Influence on citric acid cycle and oxidative phosphorylation. *BBA Biochim Biophys Acta Bioenergetics* 1999;1413:99-107.
 58. Kaur P, Tyagi V. Recent advances in iron-catalyzed chemical and enzymatic carbene-transfer reactions. *Adv Synthes Catalysis* 2021;363:877-905.
 59. Dlouhy AC, Outten CE. The iron metallome in eukaryotic organisms. *Metal Ions Life Sci* 2013;12:241-78. Disponible en: http://doi:10.1007/978-94-007-5561-1_8. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
 60. Mikšovská J, Larsen RW. Structure-function relationships in metalloproteins. *Meth Enzymol* 2003;360:302-29. Disponible en: [http://doi:10.1016/s0076-6879\(03\)60117-5](http://doi:10.1016/s0076-6879(03)60117-5). Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
 61. Brzóska K, Meczyńska S, Kruszewski M. Iron-sulfur cluster proteins: Electron transfer and beyond. *Acta Biochim Polonica* 2006;53:685-91.
 62. Koppenol WH, Hider RH. Iron and redox cycling. Do's and don'ts. *Free Rad Biol Med* 2019;133:3-10.
 63. Ganz T. Macrophages and systemic iron homeostasis. *J Innate Immunity* 2012;4: 446-53.
 64. Bonadonna M, Altamura S, Tybl E, Palais G, Qatato M, Polycarpou-Schwarz M; *et al.* Iron regulatory protein (IRP)-Mediated iron homeostasis is critical for neutrophil development and differentiation in the bone marrow. *Science Advances* 2022;8(40):eabq4469. Disponible en: <http://doi:10.1126/sciadv.abq4469>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
 65. Kramer JL, Baltathakis I, Alcantara OS, Boldt DH. (2002). Differentiation of functional dendritic cells and macrophages from human peripheral blood monocyte precursors is dependent on expression of p21 (WAF1/CIP1) and requires iron. *Brit J Haematol* 2002;117: 727-34.
 66. Grählert J. Iron metabolism dictates NK cell function. *Disertación doctoral.* Universidad de Basilea. Basilea [Suiza]: 2019. Disponible en:

- <https://edoc.unibas.ch/78403/>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
67. Cassat JE, Skaar P. Iron in infection and immunity. *Cell Host Microbe* 2013;13(5):509-19. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.chom.2013.04.010>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
 68. Martins AC, Almeida JI, Lima IS, Kapitão AS, Gozzelino R. Iron metabolism and the inflammatory response. *IUBMB Life* 2017;69(6):442-50. Disponible en: <http://doi:10.1002/iub.1635>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
 69. Nairz M, Dichtl S, Schroll A, Haschka D, Tymoszek P, Theurl I, Weiss G. Iron and innate antimicrobial immunity-Depriving the pathogen, defending the host. *J Trace Elements Med Biol* 2018;48:118-33. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jtemb.2018.03.007>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
 70. Sukhbaatar N, Weichhart T. Iron regulation: Macrophages in control. *Pharmaceuticals* 2018;11(4):137. Disponible en: <http://doi:10.3390/ph11040137>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
 71. Barton JC, Acton RT. Hepcidin, iron, and bacterial infection. *Vitamins Hormones* 2019;110: 223-42.
 72. Valenti P, Antonini G. Lactoferrin: An important host defence against microbial and viral attack. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:2576. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5372-0>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
 73. Hood MI, Skaar EP. Nutritional immunity: Transition metals at the pathogen-host interface. *Nature Rev Microbiol* 2012;10:525-37.
 74. Parrow NL, Fleming RE, Minnick MF. Sequestration and scavenging of iron in infection. *Infection Immunity* 2013;81:3503-14.
 75. Abreu R, Quinn F, Giri PK. Role of the hepcidin-ferroportin axis in pathogen-mediated intracellular iron sequestration in human phagocytic cells. *Blood Advances* 2018;2:1089-100.
 76. Cellier MF. Developmental control of NRAMP1 (SLC11A1) expression in professional phagocytes. *Biology* 2017;6(2):28. Disponible en: <http://doi:10.3390/biology6020028>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
 77. Schenten D, Medzhitov R. The control of adaptive immune responses by the innate immune system. *Advances Immunol* 2011;109:87-124.
 78. Heinzl S, Marchingo JM, Horton MB, Hodgkin PD. The regulation of lymphocyte activation and proliferation. *Curr Op Immunol* 2018;51:32-8.
 79. Seligman PA, Kovar J, Gelfand EW. Lymphocyte proliferation is controlled by both iron availability and regulation of iron uptake pathways. *Pathobiology* 1992;60:19-26.
 80. Wang C, Zhang R, Wei X, Lv M, Jiang Z. Metalloimmunology: The metal ion-controlled immunity. *Adv Immunol* 2020;145:187-241. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2019.11.007>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
 81. Laskey J, Webb I, Schulman HM, Ponka P. Evidence that transferrin supports cell proliferation by supplying iron for DNA synthesis. *Exp Cell Res* 1988;176:87-95.
 82. Gorentla BK, Zhong XP. T cell receptor signal transduction in T lymphocytes. *J Clin Cell Immunol* 2012(Suppl 12):005. Disponible en: <http://doi:10.4172/2155-9899.S12-005>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
 83. Sottile R, Federico G, Garofalo C, Talerico R, Faniello MC, Quaresima B; *et al.* Iron and ferritin modulate MHC

- class I expression and NK cell recognition. *Front Immunol* 2019;10:224. Disponible en: <http://doi:10.3389/fimmu.2019.00224>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
84. Teh MR, Frost JN, Armitage AE, Drakesmith H. Analysis of iron and iron-interacting protein dynamics during T-cell activation. *Front Immunol* 2021;12:714613. Disponible en: <http://doi:10.3389/fimmu.2021.714613>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
85. Jiang Y, Li C, Wu Q, An P, Huang L, Wang J; *et al.* Iron-dependent histone 3 lysine 9 demethylation controls B cell proliferation and humoral immune responses. *Nat Commun* 2019;10:2935. Disponible en: <http://doi:10.1038/s41467-019-11002-5>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
86. Preston AE, Drakesmith H, Frost JN. Adaptive immunity and vaccination- Iron in the spotlight. *Immunotherapy Advances* 2021;1(1):ltab007. Disponible en: <http://doi:10.1093/immadv/ltab007>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
87. Frost JN, Tan TK, Abbas M, Wideman SM, Bonadonna M, Stoffel UN; *et al.* Hepcidin-mediated hypoferremia disrupts immune responses to vaccination and infection. *Med* 2020;2(2):164-79.e12. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.medj.2020.10.004>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
88. Keyna U, Nüsslein I, Rohwer P, Kalden JR, Manger B. The role of the transferrin receptor for the activation of human lymphocytes. *Cell Immunol* 1991;132:411-22.
89. Bonaccorsi-Riani E, Danger R, Lozano JJ, Martinez-Picola M, Kodela E, Mas-Malavila R; *et al.* Iron deficiency impairs intra-hepatic lymphocyte mediated immune response. *PLoS One* 2015;10(8):e0136106. Disponible en: <http://doi:10.1371/journal.pone.0136106>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
90. Suega K, Bakta IM. Influence of iron on plasma interleukin-2 and gamma interferon level in iron deficiency anemia. *Acta Medica Indonesiana* 2010;42:147-51.
91. Oexle H, Kaser A, Möst J, Bellmann-Weiler R, Werner ER, Werner-Felmayer G, Weiss G. Pathways for the regulation of interferon-gamma-inducible genes by iron in human monocytic cells. *J Leuk Biol* 2003;74:287-94.
92. Georgieff MK, Krebs NF, Cusick SE. The benefits and risks of iron supplementation in pregnancy and childhood. *Annu Rev Nutr* 2019;39:7.1-7.26. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124213>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
93. Devaki PB, Chandra RK, Geisser P. Effect of oral supplementation with iron (III)-hydroxide polymaltose complex on the immunological profile of adolescents with varying iron status. *Arzneimittelforschung [Drug Res]* 2007;57(6):417-25. Disponible en: <http://doi:10.1055/s-0031-1296690>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
94. Attia MA, Essa SA, Nosair NA, Amin AM, El-Agamy OA. Effect of iron deficiency anemia and its treatment on cell mediated immunity. *Indian J Hematol Blood Transfusion* 2009;25:70-7. Disponible en: <https://doi:10.1007/s12288-009-0017-3>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
95. Stoffel NU, Uyoga MA, Mutuku FM, Frost JN, Mwasi E, Paganini D; *et al.* Iron deficiency anemia at time of

- vaccination predicts decreased vaccine response and iron supplementation at time of vaccination increases humoral vaccine response: A birth cohort study and a randomized trial follow-up study in Kenyan infants. *Front Immunol* 2020;11:1313. Disponible en: <http://doi:10.3389/fimmu.2020.01313>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
96. Martorell R, Ascencio M, Tacsan L, Alfaro T, Young MF, Addo OY, Dary O, Flores-Ayala R. Effectiveness evaluation of the food fortification program of Costa Rica: Impact on anemia prevalence and hemoglobin concentrations in women and children. *Am J Clin Nutr* 2015;101:210-7. Disponible en: <http://doi:10.3945/ajcn.114.097709>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
97. Barkley JS, Wheeler KS, Pachón H. Anaemia prevalence may be reduced among countries that fortify flour. *Brit J Nutr* 2015;114:265–273. Disponible en: <http://doi:10.1017/S0007114515001646>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
98. Engle-Stone R, Nankap M, Ndjebayi AO, Allen LH, Shahab-Ferdows S, Hampel D, Killilea DW, Gimou MM, Houghton LA, Friedman A; *et al.* Iron, zinc, folate, and vitamin B-12 status increased among women and children in Yaoundé and Douala, Cameroon, 1 year after introducing fortified wheat flour. *J Nutr* 2017;147:1426-36. Disponible en: <http://doi:10.3945/jn.116.245076>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
99. Andang'o PE, Osendarp SJ, Ayah R, West CE, Mwaniki DL, De Wolf CA, Kraaijenhagen R, Kok PFJ, Verhoef H. Efficacy of iron-fortified whole maize flour on iron status of schoolchildren in Kenya: A randomized controlled trial. *The Lancet* 2007;369:1799-806. Disponible en: [http://doi:10.1016/S0140-6736\(07\)60817-4](http://doi:10.1016/S0140-6736(07)60817-4). Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
100. Reboso JG, Rodríguez JG, Cabrera A, Sánchez MA. Prevención de la carencia de hierro en niños en edad preescolar mediante la fortificación de los purés de frutas. *Rev Esp Nutr Comunit* 2007;13:65-8.
101. Padrón Herrera M. La biofortificación del arroz con micronutrientes: Una estrategia nutricional que puede ser sostenible en Cuba. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2011;21:153-8. Disponible en: <https://revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/article/view/555>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
102. Hurrell RF. Ensuring the efficacious iron fortification of foods: A tale of two barriers. *Nutrients* 2022;14(8):1609. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu14081609>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
103. Sejas E, Kolsteren P, Hoeree T, Roberfroid D. Iron supplementation in previously anemic Bolivian children normalized hematologic parameters, but not immunologic parameters. *J Trop Pediatr* 2008;54(3):164-8. Disponible en: <http://doi:10.1093/tropej/fmm106>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
104. Thibault H, Galan P, Selz F, Preziosi P, Olivier C, Badoual J; *et al.* The immune response in iron-deficient young children: Effect of iron supplementation on cell-mediated immunity. *Eur J Pediatr* 1993;152:120-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF02072487>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
105. Agoro R, Mura C. Iron supplementation therapy, a friend and foe of mycobacterial infections? *Pharmaceuticals* 2019;12:75. Disponible

- en: <http://doi:10.3390/ph12020075>.
Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
106. Scott CR, Holbein BE, Lehmann CD. Iron should be restricted in acute infection. *Front Biosci* 2020;25(4):673-82. Disponible en: <https://doi.org/10.2741/4827>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
107. Sazawal S, Black RE, Ramsan M, Chwaya HM, Stoltzfus RJ, Dutta A, Dhingra U, Kabole I, Deb S, Othman MK. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: Community-based, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2006;367:133-143. Disponible en: [http://doi:10.1016/S0140-6736\(06\)67962-2](http://doi:10.1016/S0140-6736(06)67962-2). Fecha: 22 de Noviembre del 2022. Erratum published in: *The Lancet* 2006;367(9507):302.
108. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X; *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395:497-506. Disponible en: [http://doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5). Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
109. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on Covid-19. 11 March 2020. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
110. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomédica* 2020;91(1):157-60. Disponible en: <http://doi:10.23750/abm.v91i1.9397>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
111. Kubiak JK, Kloc M. Dissecting physiopathology of COVID-19. *Int J Mol Sci* 2022;23(17):9602. Disponible en: <http://doi:10.3390/ijms23179602>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
112. Girelli D, Marchi G, Busti F, Vianello A. Iron metabolism in infections: Focus on COVID-19. *Semin Hematol* 2021;58(3):182-7. Disponible en: <http://doi:10.1053/j.seminhematol.2021.07.001>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
113. Mahat RK, Panda S, Rathore V, Swain S, Yadav L, Sah SP. The dynamics of inflammatory markers in coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Health* 2021;11:100727. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.cegh.2021.100727>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
114. Suriawinata E, Mehta KJ. Iron and iron-related proteins in COVID-19. *Clin Exp Med* 2023;23(4):969-91. Disponible en: <http://doi:10.1007/s10238-022-00851-y>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
115. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, Li Y. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Analysis* 2020;34(10):e23618. Disponible en: <http://doi:10.1002/jcla.23618>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
116. Lin Z, Long F, Yang Y, Chen X, Xu L, Yang M. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *J Infect* 2020;81(4):647-79. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jinf.2020.06.053>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.

- Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
117. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F; *et al.* Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev* 2020;19(7):102568. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.autrev.2020.102568>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
118. Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C; *et al.* Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: Results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1143-51.
119. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin PF, Rojas LZ, Roa-Díaz ZM; *et al.* Anemia and iron metabolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2020;35(8):763-73. Disponible en: <http://doi:10.1007/s10654-020-00678-5>. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2022.
120. Hippchen T, Altamura S, Muckenthaler MU, Merle U. Hypoferremia is associated with increased hospitalization and oxygen demand in COVID-19 patients. *Hemasphere* 2020;4(6):e492. Disponible en: <http://doi:10.1097/HS9.0000000000000492>. Fecha de última visita: 25 de Noviembre del 2022.
121. James PT, Ali Z, Armitage AE, Bonell A, Cerami C, Drakesmith H; *et al.* The role of nutrition in COVID-19 susceptibility and severity of disease: A systematic review. *J Nutr* 2021;151(7):1854-78. Disponible en: <http://doi:10.1093/jn/nxab059>. Fecha de última visita: 25 de Noviembre del 2022.
122. James PT, Ali Z, Armitage AE, Bonell A, Cerami C, Drakesmith H; *et al.* Could nutrition modulate COVID-19 susceptibility and severity of disease? A systematic review. medRxiv;2020:2020. Disponible en: <http://doi:10.1101/2020.10.19.20214395>. Fecha de última visita: 25 de Noviembre del 2022.
123. Moscatelli F, Sessa F, Valenzano A, Polito R, Monda V, Cibelli G; *et al.* COVID-19: Role of nutrition and supplementation. *Nutrients* 2021;13(3):976. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu13030976>. Fecha de última visita: 25 de Noviembre del 2022.
124. Nimer RM, Khabour OF, Swedan SF, Kofahi HM. The impact of vitamin and mineral supplements usage prior to COVID-19 infection on disease severity and hospitalization. *Bosnian J Basic Med Sci* 2022;22(5):826-32. Disponible en: <http://doi:10.17305/bjbm.2021.7009>. Fecha de última visita: 25 de Noviembre del 2022.
125. Kumar P, Kumar M, Bedi O, Gupta M, Kumar S, Jaiswal G; *et al.* Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. *Inflammopharmacol* 2021;29:1001-16.
126. Derbyshire E, Delange J. COVID-19: Is there a role for immunonutrition, particularly in the over 65s? *BMJ Nutr Prev Health* 2020;3(1):100-5. Disponible en: <http://doi:10.1136/bmjnph-2020-000071>. Fecha de última visita: 25 de Noviembre del 2022.
127. Ferrara F, Vitiello A. Los paradigmas de la Nutrición Clínica en los cuidados intensivos de los pacientes con Covid-19. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2020;30(1 Supl 2):S146-S159. Disponible en: <https://revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/article/view/1000>. Fecha de última visita: 25 de Noviembre del 2022.

128. Li P, Wu G. Important roles of amino acids in immune responses. *Brit J Nutr* 2022;127:398-402.
129. Liu H, Zhou L, Wang H, Wang X, Qu G, Cai J, Zhang H. Malnutrition is associated with hyperinflammation and immunosuppression in COVID-19 patients: A prospective observational study. *Nutr Clin Pract* 2021;36:863-71.
130. Hussain Z, Borah MD. NICOV: A model to analyse impact of nutritional status and immunity on COVID-19. *Med Biol Engineer Comput* 2022;60:1481-96.
131. Ruperto M, Montero-Bravo A, Partearroyo T, Puga AM, Varela-Moreiras G, de Lourdes Samaniego-Vaesken M. A descriptive analysis of macronutrient, fatty acid profile, and some immunomodulatory nutrients in standard and disease-specific enteral formulae in Europe. *Front Nutr* 2022;9:877875. Disponible en: <http://doi:10.3389/fnut.2022.877875>. Fecha de última visita: 25 de Noviembre del 2022.
132. Slim K, Badon F, Vacheron CH, Ocean BV, Dziri C, Chambrier C. Umbrella review of the efficacy of perioperative immunonutrition in visceral surgery. *Clin Nutr ESPEN* 2022; 48:99-108. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.clnesp.2022.02.015>. Fecha de última visita: 25 de Noviembre del 2022.
133. Espitia OLP, Huertas MDPM, Gómez JK, Ariza JG. Inmunonutrición, cirugía y oncología: Un modelo de atención nutricional basado en la evidencia. *Nutr Clín Dietét Hosp* 2022; 42:68-78.
134. Pimentel Rodrigo FW, Silva Arthur P, Santana Amália IC, de Souza e Silva D, Ramos Mariângela de Souza, de Souza MC; *et al.* Effect of immunonutrition on serum levels of C-reactive protein and lymphocytes in patients with COVID-19: A randomized, controlled, double-blind clinical trial. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2022;39 (1):20-6. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.20960/nh.03847>. Fecha de última visita: 25 de Noviembre del 2022.