



Segundo Congreso Virtual de
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.
Manzanillo.



LA DEFENSA ESPECÍFICA Y SU CONTRIBUCIÓN A LA INFLAMACIÓN

Specific defense and its contribution to inflammation.

Autor: Marisleisys Rodríguez Pérez

Estudiante de 3^{er} año de Estomatología. Alumna Ayudante de Estomatología General Integral. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus, Facultad Dr. Faustino Pérez Hernández. Sancti Spíritus. Cuba.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6008-4977>

***Correo electrónico:** marisleisys@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: La inflamación es una respuesta rápida y ampliada, controlada humoral y celularmente y desencadenada por la activación conjunta de fagocitos y células endoteliales; a su vez esta estimula la respuesta adaptativa del organismo. **Objetivo:** describir el sistema de defensa específico del organismo y su contribución a la inflamación. **Material y Métodos:** se realizó una revisión bibliográfica en abril del 2021. La evaluación incluyó artículos de 18 revistas, cubanas e internacionales. Las bases de datos MEDLINE, Pubmed y Scielo fueron consultadas usando los términos "inflamación", "inmunidad", "innata", "adquirida"; para español e inglés, consultándose un total de 20 referencias. **Desarrollo:** La participación de células y factores solubles pertenecientes a la defensa específica colaboran en conjunto con la respuesta inmediata que ocurre dentro de las primeras horas después de la invasión del microorganismo, favoreciendo la generación de un ambiente inflamatorio para el reclutamiento de más células, con una posterior respuesta especializada. **Conclusiones:** Con la inflamación se producen una gran variedad de citoquinas que estimulan a la inmunidad adaptativa, amplificando su respuesta para poder finalmente erradicar al patógeno.

DeCS: inflamación, inmunidad innata, inmunidad adquirida.

Abstract

Introduction: Inflammation is a rapid and extended response, controlled humoral and cellular and triggered by the joint activation of phagocytes and endothelial cells; in turn, this stimulates the body's adaptive response. **Objective:** to describe the body's specific defense system and its contribution to inflammation. **Material and Methods:** a bibliographic review was carried out in April 2021. The evaluation included articles from 18 Cuban and international journals. The MEDLINE, Pubmed and Scielo databases were consulted using the terms "inflammation", "immunity", "innate", "acquired"; for Spanish and English, consulting a total of 20 references. **Development:** The participation of cells and soluble factors belonging to the specific defense collaborate in conjunction with the immediate response that occurs within the first hours after the invasion of the microorganism, favoring the generation of an inflammatory environment for the recruitment of more cells, with a later specialized response. **Conclusions:** With inflammation, a great variety of cytokines are produced that stimulate adaptive immunity, amplifying its response to finally eradicate the pathogen.

DeCS: inflammation, innate immunity, acquired immunity.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmune es un sistema complejo beneficioso que conlleva a un estado de resistencia del organismo ante las infecciones, donde existen componentes celulares, moleculares y genéticos interrelacionados de forma dinámica con sus mecanismos que lo regulan y comprende actividades encaminadas a mantener la homeostasia del individuo en su interacción con el medio.¹⁻⁶

Entre las respuestas del sistema inmune se distinguen la inmunidad innata y la adaptativa que son las encargadas de defender al huésped, en la que funcionan numerosas células y moléculas de modo conjunto.^{1,2,4,7,8}

Los mecanismos de la inmunidad innata suministran una primera defensa contra las infecciones y participan proteínas sanguíneas como los componentes del sistema del complemento. A diferencia de la inmunidad innata, existen

mecanismos de defensa mucho más evolucionados y específicos, que se denominan inmunidad específica o adaptativa.^{1,4-6}

Cuando se registra una lesión en algún tejido del cuerpo, ya sea mediado o no por un microorganismo invasor comienza una respuesta inflamatoria, dentro de lo que se ha llamado inmunidad innata. Si hacemos la analogía de evitar la entrada del enemigo durante una guerra, la inflamación y la fiebre representan un "grito de auxilio" que atrae y activa a los demás integrantes de la población para que acudan a ayudar al sitio de ruptura de la muralla.⁹

La inflamación es una reacción de defensa que se manifiesta ante cualquier agresión, actúa como un mecanismo homeostático y tiene como finalidad adaptar al organismo a circunstancias anormales. Es un proceso complejo, que se presenta como respuesta tanto a infecciones como a una diversidad de estímulos generadores de lesión tisular (traumáticos, tóxicos, isquémicos, autoinmunes, etcétera).^{4,6,8,10,11}

En esta etapa, multitud de células necesarias para la respuesta han de ser atraídas desde la circulación hacia el tejido infectado¹²; jugando un papel clave la defensa específica del organismo. Sus componentes incluyen los linfocitos y los anticuerpos.^{1,4,11}

En la inmunidad humoral participan los linfocitos B mediante la producción de anticuerpos que son responsables de reconocer y eliminar los antígenos.¹ Los anticuerpos constituyen la principal línea de defensa frente a microorganismos extracelulares y sus toxinas, activando los distintos tipos de mecanismos efectores (fagocitosis, liberación de mediadores inflamatorios, etc.).^{2,4,8,12}

La inmunidad celular o mediada por células es la función efectora de los linfocitos T y actúa como mecanismo de defensa frente a microorganismos que sobreviven y se replican dentro de los fagocitos y células no fagocíticas.¹ Existen dos subpoblaciones (poblaciones de linfocitos T diferentes en su biología y en la función que desarrollan) de linfocitos T (LT): los LT colaboradores CD4 o Th (del inglés Helper T Cell), dentro de los cuales hay distintos tipos (Th1, Th2, Th17), de acuerdo con la naturaleza de la respuesta que se produce para cada microorganismo. La otra población se denomina LT citotóxicos CD8.^{2,4,5,8,9}

Para que exista un correcto reclutamiento de todas estas células, tiene que ocurrir –de forma simultánea– una serie de procesos distintos, entre ellos la liberación de proteínas solubles, que funcionarán como mediadores químicos de los cambios vasculares y celulares que mediarán la respuesta inflamatoria.¹³

Una vez en el sitio de lesión, las células reclutadas se activan para realizar su función correctamente y secretan citocinas que regulan e incrementan la reacción inflamatoria. Las células dendríticas, plaquetas, mastocitos, macrófagos, neutrófilos y linfocitos T son los principales moduladores de la respuesta inflamatoria.^{2,4,8,11,13}

Este es un complejo proceso en el cual existe, un aumento de la permeabilidad capilar y migración de los leucocitos desde la sangre, hacia la zona afectada. Esto se logra a través de cambios estructurales en los capilares sanguíneos, que permiten el paso de los leucocitos desde la sangre al tejido. Además, el reclutamiento celular se lleva a cabo por las citoquinas, especialmente el TNF y las quimioquinas, encargadas de activar y guiar a los fagocitos hacia la zona afectada. Durante las primeras fases de la inflamación, son los neutrófilos los que actúan, luego acuden los macrófagos y finalmente los linfocitos. El fin de la inflamación es localizar a la infección a un solo sitio, impidiendo que esta se propague y afecte a otros tejidos, esto es posible mediante las proteínas de la coagulación que “amurallan” a la zona afectada. Además, proporcionan el lugar para que los leucocitos se encuentren con los microorganismos, y puedan ejercer su función.^{4,5,7,14}

En la presente revisión se describe como la inflamación a pesar de pertenecer a la inmunidad innata estimula a la inmunidad adaptativa a través de las citocinas, y esta última como las utiliza para mejorar y poder aumentar su actividad. De esta manera podremos ver a la respuesta inmunitaria como “un todo integrado” y no como dos sistemas separados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica a partir de un total de 20 referencias bibliográficas utilizadas en abril del 2021. La evaluación incluyó artículos de 18 revistas, cubanas e internacionales. Las bases de datos MEDLINE, Pubmed y

SciELO fueron consultadas usando los términos "inflamación", "inmunidad", "innata", "adquirida"; para español e inglés, empleándose como estrategia de búsqueda: inmunidad AND innata OR inflamación e inmunidad AND innata OR adquirida.

DESARROLLO

La respuesta inflamatoria es muy compleja, las relaciones y nexos que se establecen entre sus elementos y etapas son múltiples. La orquestación de este proceso fisiológico imbrica casi todos los sistemas de órganos. En ella participan elementos del sistema inmune innato que orientan la respuesta adaptativa. Mecanismos de regulación a nivel molecular, celular y sistémicos se encargan de controlar el proceso. Participan muchos sistemas de órganos homeostáticos como el Nervioso Central y Periférico, Cardiovascular, Endocrino, Hemolinfopoyético e Inmune, entre otros.¹⁵ Es una respuesta beneficiosa si el proceso inflamatorio mantiene un equilibrio entre células y mediadores.^{4,5,16}

En el sitio de la inflamación, las células fagocíticas endocitan al antígeno, lo procesan y lo convierten en pequeños péptidos, los que unidos a moléculas de MHC (complejo principal de histocompatibilidad) pueden ser presentados a los linfocitos T. De esta manera, se induce la participación de la inmunidad específica o facultativa, con lo que se potencializa notablemente la respuesta inmune ante los agresores o causantes de la inflamación.¹⁰

Los elementos celulares del sistema inmune liberan gran variedad de citocinas o citoquinas (factores de crecimiento y factores de activación) que juegan un importante papel en la activación y regulación de la respuesta inmune, así como en la hematopoyesis y en la respuesta inflamatoria.¹⁷ Son mediadores proteicos producidos principalmente por macrófagos y linfocitos T que intervienen en la regulación tanto de la inmunidad natural como de la adquirida.^{17,18} Estas van a determinar la comunicación entre las células del sistema inmune durante todas las etapas de generación, ejecución y regulación de la respuesta inmune.⁸

Las células que intervienen en la inflamación pueden ser de la inmunidad innata como los neutrófilos, macrófagos, mastocitos, células dendríticas a nivel del epitelio. Los linfocitos T y B son los efectores de la inmunidad adquirida.^{4,6,11,15}

De una manera u otra casi todas las células del organismo intervienen en el desarrollo, modulación o regulación de la inflamación.^{4,11,15}

Los mastocitos de localización perivascular liberan mediadores preformados en su interior, que actúan, como aminas biógenas, quimiocinas y mediadores lipídicos con escasa o ninguna degranulación. Entre estas sustancias, cabe mencionar quimasas, triptasas, histamina, renina, prostaglandinas, leucotrienos y numerosas citocinas proinflamatorias. Se mantienen vigilando la superficie luminal del endotelio y promueven la recuperación en condiciones de isquemia y reparación.^{4,5,15}

Las interleucinas son un gran grupo de citoquinas liberados fundamentalmente por los linfocitos T (linfocina), pero también por los macrófagos y otras células.¹⁷

Las linfocinas son proteínas de bajo peso molecular y vida media muy corta. Su síntesis es rápida, y desempeña un papel regulador de la amplitud y duración de la respuesta inmunitaria.¹⁶ Los interferones son citocinas liberadas fundamentalmente por los macrófagos.¹⁷

Un tipo particular de citocinas son las quimiocinas, muy relevantes en el tráfico celular.⁸ Pueden ser sintetizadas por células mesenquimales, endoteliales, epiteliales y leucocitos. Tienen gran valor para la migración de células con función fagocítica hacia sitios de infección, tienen influencia también en procesos como la angiogénesis, apoptosis y metástasis tumoral.¹⁸ La actividad coordinada de las quimiocinas, sus receptores, y otras moléculas como las selectinas e integrinas, regulan la migración de las diferentes células del sistema inmune.⁸

La regulación de la inflamación está dada por la presencia de citocinas de tipo proinflamatorio vs. antiinflamatorio, aunque algunas pueden tener ambas propiedades. Las citocinas que se encargan de mediar la respuesta inflamatoria son principalmente la IL-6, IL-1, TNF- α e IL-10.^{4,5,11,13,18}

Los linfocitos T, especialmente los T CD4+, desempeñan un papel esencial para discriminar entre organismos dañinos y no dañinos, los subtipos Th1 y Th17 promueven el desarrollo del proceso inflamatorio, de forma que, en vez de reparar los tejidos, tienen el potencial para estimular la producción de citocinas proinflamatorias.^{2,4,9}

Durante una respuesta inflamatoria, los LT reguladores que reconozcan a los antígenos también realizan expansión clonal, pero su función efectora consiste en migrar a los sitios de infección y producir citocinas antiinflamatorias (como la IL-10 y TGF- β) para controlar que la respuesta inflamatoria no sea exacerbada y no provoque daños a tejidos propios, y una vez eliminado el patógeno, inducir que el sistema inmune regrese nuevamente a la homeostasis, promoviendo la permanencia de LT de memoria.^{4,9}

Las subpoblaciones de las células T son un componente crítico en la respuesta celular inflamatoria crónica y subaguda del fluido linfático y están envueltos en reacciones fisiopatológicas como la hipersensibilidad retardada. Esta hipersensibilidad retardada fue definida como el reclutamiento de las células T en los tejidos para ser activadas por células presentadoras de antígenos y producir citocinas que median los mecanismos de la inflamación local.^{1,2,4,7}

Los linfocitos B se caracterizan por su capacidad de producir inmunoglobulinas, moléculas capaces de unirse a antígenos específicos, pero también secretan una amplia variedad de citoquinas, como IL-6, IL-10 o IFN- γ .^{4,7,8,19}

El sistema del complemento se puede activar por tres vías: clásica, alternativa y de las lectinas. Integrado por más de 60 proteínas zimógenas, plasmáticas y de membrana. Durante la cascada enzimática se liberan mediadores proinflamatorios con efectos locales y sistémicos.^{4,15}

Las citocinas proinflamatorias como las Interleucinas (IL) IL-1, 6 y 8, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el interferón gamma (IFN γ) son detectadas en plasma en las primeras 24 horas.^{4,15}

La IL-6 tiene una importancia indispensable en el proceso quirúrgico, porque se observan concentraciones elevadas en sangre posterior al traumatismo y se ha demostrado que su concentración está relacionada con el grado de lesión. Esta citocina se secreta por los macrófagos y los linfocitos T; su estructura química permite que cruce la barrera hematoencefálica, por lo que es un mediador en el incremento de la temperatura corporal. El receptor de la IL-6 (IL-6R) se expresa en hepatocitos, monocitos, linfocitos B y monocitos; tras la unión con su receptor la IL-6 estimula la expresión de moléculas de adhesión y la secreción de otras

citocinas proinflamatorias.¹³ La IL-6 se encarga de regular la síntesis de PGE₂, contribuye a la diferenciación y proliferación de linfocitos B y macrófagos.^{4,18}

La Interleucina-32 (IL-32), es una citocina proinflamatoria, sintetizada por las NK (natural killer), monocitos, células epiteliales y linfocitos T. Estimula la producción de la proteína-2 inflamatoria de macrófagos (MIP-2), así como de varias quimiocinas y citocinas inflamatorias como son IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α . Además, se ha descrito que la IL-32 cumple una función en la patogenia de la artritis reumatoide, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la enfermedad inflamatoria intestinal. IL-32 β (uno de los subtipos) está implicada en el aumento de la adhesión de células del sistema inmune a células endoteliales activadas.¹⁵

La IL-1 es una familia de 11 proteínas con potente actividad proinflamatoria. Son secretadas principalmente por macrófagos, monocitos, fibroblastos, linfocitos B, células NK, células epiteliales y dendríticas. IL-1 β no se encuentra en células sanas, se secreta tras la activación celular iniciada por un estímulo inflamatorio; también induce fiebre y estimula la expresión de moléculas coestimuladoras en células presentadoras de antígeno (lo que permitirá la adecuada activación de una respuesta inmunitaria adaptativa), favorece también la secreción de otras citocinas proinflamatorias y la fagocitosis por macrófagos; así como la producción de histamina por los basófilos.¹³

La activación de los macrófagos, que sintetizan el TNF- α en pulmón, riñones e hígado, estimula la producción por los linfocitos, los macrófagos y las células endoteliales de las siguientes citocinas: interferón (INF), factor estimulante de las colonias de neutrófilos (FECN) y factor activador plaquetario (PAF). El INF y la IL1 estimulan la síntesis y liberación del óxido nítrico, inducen la quimiotaxis y activación de neutrófilos en órganos diana.^{2,4,8,15}

Algunas citocinas como la IL-2 y el IFN γ , son imprescindibles para la respuesta antiinfecciosa ante gérmenes intracelulares (virus, hongos, parásitos) y en la respuesta antitumoral; otras linfocinas estimulan la maduración de las células precursoras hematopoyéticas (IL-3, G-CSF, M-CSF, GM-CSF) y activan la maduración de los linfocitos B (IL-4, IL-5).¹⁶ De forma similar, el INF- γ promueve

la maduración de linfocitos B, la secreción de inmunoglobulinas y potencializa la presentación de antígeno.^{4,5,18}

El proceso inflamatorio iniciado debe ser regulado; para esto existen diversas citocinas que restablecen al sistema y son llamadas citocinas antiinflamatorias. Dentro de este grupo se encuentra la IL-10, que es una familia de citocinas secretadas principalmente por monocitos, linfocitos, principalmente los linfocitos T reguladores y linfocitos del subtipo Th2. Esta citocina bloquea la formación del factor de transcripción NF-kB, con lo que se inhibe la activación celular y la producción de citocinas proinflamatorias como el TNF- α . En el proceso quirúrgico, después de un estado inflamatorio sistémico, se observa una respuesta antiinflamatoria, con la consecuente elevación de IL-10 al décimo día postquirúrgico.¹³

Las interleucinas IL-4, 5, 9 y 13 intervienen en la estimulación de la respuesta inmune innata y adaptativa ante helmintos, alergias y reparación tisular. Son sintetizadas por las células linfocíticas innatas y los linfocitos T diferenciados a Th2.¹⁵

Los macrófagos están vinculados tanto a la inmunidad específica como a la inmunidad natural. Estos pueden ser activados por células T colaboradoras activadas, aumentando su capacidad fagocítica y destructiva. Liberan a su vez citocinas, que atraen a neutrófilos (aumento de la respuesta inflamatoria), y a factores que estimulan la proliferación de fibroblastos y células endoteliales, colaborando así a la reparación de tejidos dañados.¹⁷

Si la respuesta inflamatoria aguda local es exitosa: el agresor es eliminado, el daño no se extiende, no hay manifestaciones sistémicas, la respuesta es inhibida oportunamente, finaliza en poco tiempo y el tejido es reparado satisfactoriamente. Si, por el contrario, el proceso no limitó el daño, la inflamación aguda inicialmente local, se transforma en un proceso sistémico o crónico.¹⁰

La respuesta inflamatoria es benéfica si es breve y se localiza en el sitio del daño; por el contrario, se torna patogénica, si tiene una extensión o duración excesivas.¹⁰ El SI evolutivamente se desarrolló en momentos donde las principales causas de mortalidad eran extrínsecas como infecciones de escasa

duración. En la actualidad las principales causas de morbilidad son enfermedades relacionadas con el envejecimiento y el estrés. Esta pudiera ser una de las razones por las que el sistema inmune en ocasiones mantiene una respuesta exagerada en el tiempo y causa alteración de la homeostasis.¹⁵

Las afecciones inflamatorias pueden ser infecciones persistentes, enfermedades autoinmunes, exposición prolongada a tóxicos. Entre las inflamaciones de bajo grado encontramos la aterosclerosis, envejecimiento, cáncer, obesidad, enfermedades metabólicas y degenerativas.¹⁵

El compromiso de la función inmunitaria con el envejecimiento afecta tanto la inmunidad innata como la adaptativa, y en esta última, particularmente el compartimiento de células T. Otro hallazgo distintivo de la inmunosenescencia (IS) es la desviación de la respuesta de citoquinas tipo TH1 de las células T CD4 auxiliaadoras a una respuesta de tipo TH2 con el consiguiente aumento de los niveles de citoquinas pro inflamatorias, todo lo cual contribuye a la desregulación de la respuesta inmune con predominio de la inflamación crónica de bajo grado.²⁰

La inflamación crónica está asociada con el envejecimiento y juega un papel causal en varias enfermedades relacionadas con la vejez, como el cáncer, la aterosclerosis y la osteoartritis. La fuente de esta inflamación crónica es a menudo atribuida a la activación de las células inmunes a lo largo del tiempo.²⁰

Se ha demostrado también un elevado estado inflamatorio en los adultos mayores frágiles, marcado por altos niveles de IL-6 y proteína C reactiva e incremento en el número de leucocitos circulantes. Un estudio longitudinal encontró que los adultos mayores con un estilo de vida a base de ejercicio moderado o intenso mostraron un perfil menor de citoquinas inflamatorias, menos modificaciones en el compartimiento de células T y sus funciones, y telómeros más largos.²⁰

La EPOC se caracteriza por presentar un patrón inflamatorio específico y complejo, que incluye tanto respuestas de la inflamación aguda como de la crónica, y que se traduce en una gran diversidad de los efectores celulares y de los mediadores pro-inflamatorios que regulan este proceso.¹⁹

En el asma, los eosinófilos, los mastocitos y los linfocitos T CD4+ representan las células inflamatorias protagonistas del proceso inflamatorio. Por el contrario, en la EPOC y la bronquiectasia, se han reportado densidades mayores de neutrófilos, macrófagos y linfocitos T CD8+.¹⁹

La inflamación actualmente no puede verse solamente como una respuesta ante un agente infeccioso. Este proceso inmune fisiológico se encarga de mantener la homeostasis del organismo ante distintas agresiones, siendo un caso particular las infecciones, y es un intento de protección de los organismos para eliminar estímulos dañinos e iniciar la cicatrización tisular. En su ausencia, las lesiones e infecciones no mejoran, lo que afecta la vida del individuo. Esta es la causa de la fina y estricta regulación de la inflamación.¹⁵

CONCLUSIONES

Durante la inflamación se liberan una gran variedad de citoquinas que estimulan a la inmunidad adaptativa, para poder finalmente erradicar al patógeno, debido a que, en ausencia de este mecanismo de defensa, la inmunidad innata no puede controlar completamente a la infección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mahía Vilas M. El sistema inmune en los linfedemas y linfangitis de los miembros inferiores. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2016 Dic [Citado 2021 Abr 20]; 17(2):150-160. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372016000200005&Ing=es.
2. de León J, Pareja A. Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis. Horiz Med [Internet]. 2019 Abr [Citado 2021 Abr 20] (19:2):84-92. [Citado 2021 Abr 20]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2019000200011&Ing=es.

3. Vasquez L, Castro D, de León J, Beltrán B. Inmunoterapia en cáncer: de los inicios al premio Nobel. Rev perú med exp salud publica [Internet] 2020 Ene [Citado 2021 Abr 20]; (37:1):115-21. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342020000100115&Ing=es.
4. Guyton AC., Hall JE. Tratado de Fisiología médica [Internet]. 12a ed. España: Elsevier; 2011. [Citado 2021 Abr 20]. Disponible en: <http://www.untumbes.edu.pe/bmedicina/libros/Libros10/libro125.pdf>.
5. Alonso Remedios A, Pardo Martínez D, Zabala Enrique B, Barrueta Tirado S, Albelo Amor O. Evolución del pensamiento en Inmunología. Medisur [Internet]. 2016 Abr [Citado 2021 Abr 20]; 14(2):204-212. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2016000200015&Ing=es.
6. Collado VM, Porrás R, Cutuli T, Gómez-Lucía E. El sistema inmune innato I: sus mecanismos. RCCV [Internet]. 2008 [Citado 2021 Abr 20]; 2(1):1-16. Disponible en: <https://revistas.ucm.es/index.php/RCCV/article/download/RCCV0808120001A/22569>
7. Dalotto-Moreno T, Blidner AG, Romina Girotti M, Maller SM, Rabinovich GA. Inmunoterapia en cáncer. Perspectivas actuales, desafíos y nuevos horizontes. MEDICINA [Internet]. 2018 Oct [Citado 2021 Abr 20]; (78:5):336-348. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-976122>.
8. de León J, Pareja A. Inmunología del cáncer I: bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral. Horiz. Med. [Internet]. 2018 Jul [Citado 2021 Abr 20]; 18(3):80-89. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2018000300011&Ing=es.
9. Gómez Bustamante AE, Morales-López HJ, Torres Aguilar H. Mecanismos de la respuesta inmune innata...la primera línea de defensa. Ra Rió guendaruyubi [Internet]. 2020 Ene [Citado 2021 Abr 20]; 3(8):6-25.

Disponible en: <http://www.uabjo.mx/media/1/2020/05/Ra-Rio-Vol3-No8.pdf>

10. Vega Robledo GB. Inflamación. Rev Fac Med UNAM [Internet]. 2008 Sep [Citado 2021 Abr 20]; 51(5):220-222. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2008/un085k.pdf>
11. Ballón-Salcedo CE, Cacya Apaza IL, Valdivia-Silva J. Inmunidad de la mucosa oral: nuevas tendencias en investigación. Rev Dermatol Peru [Internet]. 2019 Dic 18 [Citado 2021 Abr 20]; 29(1):22-30. Disponible en: http://www.dermatologiaperuana.pe/assets/uploads/revista_JPOw_v29_n1_05.pdf
12. Nova E, Montero S, Gómez S, Marcos A. La estrecha relación entre la nutrición y el sistema inmunitario. En: Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico. Gómez Candela C, Sastre Gallego A (eds). Barcelona: Glosa; 2004. [Citado 2021 Abr 20]; p.9-21. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap_01.pdf
13. López-Bagoa A, González Reyesa RE, Ruíz Santana JE, Rivera Jiménez J. Inmunidad e inflamación en el proceso quirúrgico. Rev Fac Med UNAM [Internet]. 2018 Jul [Citado 2021 Abr 20]; 61(4):7-15. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0026-17422018000400007&Ing=es&nrm=iso
14. Brandan N, Aquino Esperanza J, Codutti A. Respuesta Inmunitaria [Internet]. 2007 [Citado 2021 Abr 20]. Disponible en: <https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/inmunitaria.pdf>
15. González-Costa M, Padrón González AA. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. Rev haban cienc méd [Internet]. 2019 Feb [Citado 2021 Abr 20]; 18(1):30-44. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2019000100030&Ing=es.

16. García de Lorenzo y Mateos A, López Martínez J, Sánchez Castilla M. Respuesta inflamatoria sistémica: fisiopatología y mediadores. Medicina Intensiva [Internet]. 2000 Nov [Citado 2021 Abr 20]; 24(8):353-360. Disponible en: <https://www.medintensiva.org/es-respuesta-inflamatoria-sistemica-fisiopatologia-mediadores-articulo-S0210569100796227>
17. Gallastegui C, Bernárdez B, Regueira A, Dávila C, Leboreiro B. 11. Inmunología. [Citado 2021 Abr 20] Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP11.pdf>
18. Solís-Suárez DL, Pérez-Martínez IO, García-Hernández AL. Mecanismos inflamatorios en la destrucción periodontal. Rev Odontológica Mexicana [Internet]. 2019 [Citado 2021 Abr 20]; 23(3):159-172. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/odon/uo-2019/uo193e.pdf>
19. Silva R, Montes JF, García-Valero J, Olloquequi J. Efectores celulares de la respuesta inflamatoria en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev méd Chile [Internet]. 2015 Sep [Citado 2021 Abr 20]; 143(9):1162-1171. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872015000900009&Ing=es.
20. Romero Cabrera AJ, Amores Hernández L. El envejecimiento oxidativo inflamatorio: una nueva teoría con implicaciones prácticas. Medisur [Internet]. 2016 Oct [Citado 2021 Abr 20]; 14(5):591-599. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2016000500017&Ing=es.

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.